

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019008897-0 A2



(22) Data do Depósito: 31/10/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 11/05/2018

(54) Título: MÉTODO PARA TRATAR PNEUMONIA BACTERIANA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE.

(51) Int. Cl.: A61K 31/65; C07C 237/26; A61P 31/04.

(30) Prioridade Unionista: 01/11/2016 US 62/416,010; 02/04/2017 US 62/480,516; 02/06/2017 US 62/514,415; 03/05/2017 US 62/500,611; 16/11/2016 US 62/422,843.

(71) Depositante(es): PARATEK PHARMACEUTICALS, INC..

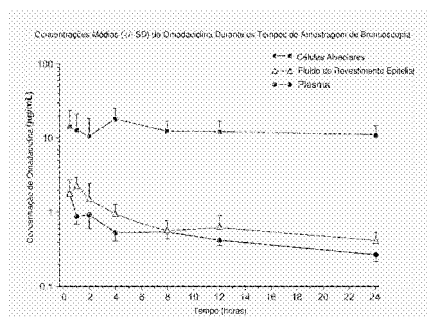
(72) Inventor(es): EVANGELOS L. TZANIS; PAUL MCGOVERN; AMY MANLEY; LYNNE GARRITY-RYAN; S. KEN TANAKA.

(86) Pedido PCT: PCT US2017059165 de 31/10/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/085216 de 11/05/2018

(85) Data da Fase Nacional: 02/05/2019

(57) Resumo: A invenção aqui divulgada provê um método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) usando 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma, em doses orais ou IV ou uma combinação de ambas.



MÉTODO PARA TRATAR PNEUMONIA BACTERIANA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

REFERÊNCIA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício das datas de depósito dos Pedidos de Patente Provisórios U.S. Nos. 62/416.010, depositado em 1 de novembro de 2016; 62/422.843, depositado em 16 de novembro de 2016; 62/480.516, depositado em 2 de abril de 2017; 62/500.611, depositado em 3 de maio de 2017; e 62/514.415, depositado em 2 de junho de 2017, os conteúdos inteiros de cada um dos quais são aqui incorporados por referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] O desenvolvimento dos antibióticos de tetraciclina foi o resultado direto de uma triagem sistemática de espécimes de solo coletados de muitas partes do mundo para evidência de microorganismos capazes de produzir composições bactericidas e/ou bacteriostáticas. O primeiro destes novos compostos foi introduzido em 1948 sob o nome clortetraciclina. Dois anos depois, oxitetraciclina tornou-se disponível. A elucidação da estrutura química destes compostos confirmou sua similaridade e forneceu a base analítica para a produção de um terceiro membro neste grupo em 1952, tetraciclina. Uma nova família de compostos de minociclina, sem o grupo metila ligado ao anel presente nas tetraciclinas mais antigas, foi preparada em 1957 e tornou-se publicamente disponível em 1967; e a minociclina foi colocada em uso em 1972.

[003] Recentemente, esforços de pesquisa têm focalizado em desenvolver novas composições antibióticas de tetraciclina eficazes sob condições terapêuticas variáveis e vias de administração. Novos análogos de tetraciclina também foram investigados que pode provar ser iguais a ou mais eficazes do que compostos de minociclina originalmente introduzidos. Os exemplos incluem as Pats. U.S. Nos. 2.980.584, 2.990.331, 3.062.717, 3.165.531, 3.454.697, 3.557.280, 3.674.859, 3.957.980, 4.018.889, 4.024.272,

e 4.126.680. Estas patentes são representativas da faixa de tetraciclina e composições análogas a tetraciclina farmacologicamente ativas.

[004] Historicamente, logo depois do seu desenvolvimento e introdução iniciais, as tetraciclinas foram descobertos ser altamente farmacologicamente eficazes contra *rickettsia*; várias bactérias gram-positivas e gram-negativas; e os agentes responsáveis pelo linfogranuloma venéreo, conjuntivite de inclusão, e psitacose. Consequentemente, as tetraciclinas tornaram-se conhecidas como antibióticos de “amplo espectro”. Com o estabelecimento subsequente de sua atividade antimicrobiana *in vitro*, eficácia em infecções experimentais, e propriedades farmacológicas, as tetraciclinas como uma Classe rapidamente tornaram-se amplamente usadas para propósitos terapêuticos. Entretanto, este uso muito difundido de tetraciclinas para enfermidades e doenças tanto maiores quanto menores levam diretamente à emergência de resistência a aqueles antibióticos mesmo entre espécies bacterianas altamente susceptíveis tanto comensais quanto patogênicas (por exemplo, *Pneumococci* e *Salmonella*). O aumento de organismos resistentes a tetraciclina tem resultado em um declínio geral no uso de tetraciclinas e composições análogas à tetraciclina como antibióticos de escolha. Além disso, outros agentes antibióticos também foram usados em excesso criando cepas bactérias resistentes a fármaco múltiplo. Consequentemente, existe uma necessidade quanto a agentes antibacterianos eficazes para o tratamento de infecções bacterianas no geral, particularmente agentes antibacterianos sem nenhuma ou resistência menos severa aos patógenos responsáveis pela doença.

[005] Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP), também conhecida como Pneumonia Adquirida na Comunidade (CAP) (termos estes que podem ser usados intercambiavelmente), é definida como uma infecção bacteriana aguda da parênquima pulmonar associada com dor no peito, tosse, produção de muco, dificuldade para respirar, calafrios,

arrepio, febre, ou hipotensão, e é acompanhada pela presença de um novo infiltrado lobular ou multilobular em uma radiografia de tórax. Os patógenos bacterianos típicos comuns que causam CABP incluem *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, e *Moraxella catarrhalis*. Os patógenos bacterianos atípicos tais como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, e *Legionella pneumophila* também causam CABP.

[006] CABP é uma causa principal de morbidez e mortalidade nos Estados Unidos (US) e no mundo todo (Mandell *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* 44:S27-S72, 2007). De quatro a 6 milhões de casos de CABP ocorrem por anos nos US, resultando em 10 milhões de visitas médicas, 600,000 hospitalizações, e dezenas de milhares de mortes. O custo total de CABP para o orçamento de cuidado de saúde dos Estados Unidos da América anual excede 10 bilhões de dólares (dólares ajustados em 2007) (Niederman *et al.*, *Clin. Ther.* 20(4): 820-37, 1998). Além disso, existe resistência crescente aos antibióticos entre patógenos comuns, com uma necessidade crítica resultante para novos antibióticos (Spellberg *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* 46(2):155-164, 2008). A resistência bacteriana para os antibióticos mais frequentemente prescritos, correntemente disponíveis tem limitado seu potencial para tratar infecções, o que impede o seu uso como uma monoterapia empírica de primeira linha. *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente à meticilina e *Streptococcus pneumoniae* (MDR-SP) resistente a fármaco múltiplo na comunidade têm imposto desafios de tratamento por causa da resistência às penicilinas (taxa de resistência a 100% para ambas), cefalosporinas (100% e 11%, respectivamente, para ceftriaxona), macrolídeos (83% e 86%, respectivamente, para azitromicina/eritromicina), e quinolonas (73% e 2%, respectivamente, para levofloxacina), em CABP. Além disso, a preocupação crescente em torno do, “dano colateral” associado com o uso de quinolona e antibióticos da Classe da beta-lactama enfatiza ainda mais a necessidade

quanto a novas opções de tratamento com antibiótico para CABP (Paterson, *Clin Infect Dis.* 38 Supl. 4: S341-345, 2004). A falha de terapia devido a resistência continuará a contribuir para a morbidez e mortalidade de CABP e falhas de tratamento de doença branda resultarão em hospitalizações aumentadas e contribuirão para custos de cuidado de saúde aumentados.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] A invenção aqui descrita fornece 9-aminometil minociclinas, tais como 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina (Omadaciclina, ou “Composto 1”), para o uso no tratamento de CABP.

[008] A invenção também está parcialmente fundamentada na descoberta de que as 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, podem ser fornecidas como forma de dosagem IV para o tratamento de CABP, sozinha ou em combinação com a forma de dosagem oral (tal como uma etapa oral depois das doses IV iniciais). Em certas modalidades, a invenção fornece o uso de 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, como forma de dosagem IV para o tratamento de CABP.

[009] A invenção está fundamentada ainda na descoberta de que as 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, têm um espectro relativamente amplo contra uma ampla variedade de patógenos associados com CABP, incluindo patógenos de CABP intracelulares. A descoberta de que o Composto 1 tem atividade *in vitro* contra patógenos comuns típicos e atípicos, e as concentrações de fluido de revestimento epitelial (ELF) e célula alveolar (AC) incluindo macrófagos alveolares (AM) prolongadas por 24 horas sugerem que o Composto 1 tem utilidade como o agente antibactericida para o tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório inferior causadas pelos patógenos suscetíveis, tais como patógenos de CABP intracelulares incluindo *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, e/ou *Coxiella burnetii*.

[0010] A invenção está fundamentada ainda na descoberta de que as

9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, têm um espectro relativamente amplo contra uma ampla variedade de patógenos associados com CABP como ainda descritos abaixo.

[0011] As 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, também são vantajosas para o tratamento de patógenos resistentes a antibiótico associados com CABP, tais como MRSA e resistente à penicilina *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). Devido a sua eficácia contra patógenos resistentes, 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, também podem ser usadas como um agente terapêutico de primeira linha em caso em que as bactérias resistentes a fármaco conhecidas ou suspeitas pode ser o patógeno causador. Por outro lado, as 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, também podem ser usadas como um agente terapêutico em pacientes que fora anteriormente tratados por outros antibióticos, mas tiveram resposta inadequada ou desenvolveram/exibiram eventos adversos (AEs) inaceitáveis ou indesejáveis, tais como AEs de tratos gastrointestinais (AEs de trato GI) e/ou infecção pela *C. difficile*

[0012] Assim um aspecto da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) uma dose oral de cerca de 300 mg, administrada pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (4) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0013] Um aspecto relacionado da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) opcionalmente, uma dose oral de cerca de 300 mg, administrada pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (4) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0014] Um aspecto relacionado da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose precedente imediata, tal que o dito sujeito seja tratado.

[0015] Um outro aspecto relacionado da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da

mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0016] Em certas modalidades, a etapa (2) consiste em uma dose intravenosa de cerca de 100 mg do sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou sal do mesmo.

[0017] Sim um outro aspecto relacionado da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0018] Em certas modalidades, as etapas do método são completadas dentro de 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, ou 21 dias.

[0019] Em certas modalidades, as etapas são completadas dentro de 7 a 14 dias, tais como de 7 a 10 dias, de 11 a 14 dias, ou de 10 dias.

[0020] Em certas modalidades, o número de dias de dosagem IV é de 3 a 10 dias, tais como de 3 a 6 dias, de 7 a 10 dias, ou de 5 dias.

[0021] Em certas modalidades, o método compreende uma ou mais doses orais, e em que o número de dias de dosagem IV é de 4 a 7 dias, tais como de 4 a 5 dias, de 6 a 7 dias, ou de 5 dias.

[0022] Em certas modalidades, o número de dias de dosagem oral é de 1 a 7 dias, tais como de 1 a 4 dias, de 5 a 7 dias, ou de 5 dias.

[0023] Em certas modalidades, o número de dias de dosagem IV é de 5 dias, e o número de dias de dosagem oral é de 5 dias.

[0024] Um outro aspecto relacionado da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses orais de cerca de 300 a 450 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 600 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0025] Em certas modalidades, cada dose oral é de cerca de 300 mg.

[0026] Em certas modalidades, cada dose oral é de cerca de 450 mg.

[0027] Em certas modalidades, cada dose oral na etapa (1) é de cerca de 300 mg.

[0028] Em certas modalidades, cada dose oral na etapa (1) é de cerca de 450 mg.

[0029] Em certas modalidades, cada dose oral na etapa (2) é de cerca de 300 mg.

[0030] Em certas modalidades, cada dose oral na etapa (2) é de cerca de 450 mg.

[0031] Em certas modalidades, cada dose oral na etapa (2) é de cerca de 600 mg.

[0032] Em certas modalidades, as primeiras duas doses orais da etapa (1) são cada uma de 300 mg, e a última dose oral da etapa (1) é de cerca de 300, 450, ou 600 mg.

[0033] Em certas modalidades, as primeiras duas doses orais da etapa

(1) são cada uma de 450 mg, e a última dose oral da etapa (1) é de cerca de 300, 450, ou 600 mg.

[0034] Um outro aspecto relacionado da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma, tal que o sujeito seja tratado, em que a 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina é administrada como dose oral uma vez ao dia de 300 mg, por 5, 6, 7, ou 8 dias consecutivos.

[0035] Um outro aspecto relacionado da invenção fornece um método de tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, compreendendo administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) uma ou duas dose(s) oral(is) uma vez ao dia de cerca de 450 a 600 mg (administrada(s) 24 horas separadamente por duas doses orais uma vez ao dia), seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 600 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0036] Em certas modalidades, o regime de dosagem é: (1) uma ou duas dose(s) oral(is) uma vez ao dia de cerca de 450 ou 600 mg (administrada 24 horas separadamente por duas doses orais uma vez ao dia), seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata.

[0037] Em certas modalidades, o regime de dosagem é: (1) duas doses orais uma vez ao dia de cerca de 450 mg, administrada 24 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata.

[0038] Em certas modalidades, as etapas são completadas dentro de 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, ou 21 dias.

[0039] Em certas modalidades, as etapas são completadas dentro de 7 a 14 dias, dentro de 7 a 10 dias, dentro de 11 a 14 dias, ou dentro de 10 dias.

[0040] Em certas modalidades, a CABP é causada pela *Staphilococcus aureus* incluindo resistente à metilicina *Staphilococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* incluindo resistente à penicilina *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Escherichia coli*, ou uma combinação da mesmas.

[0041] Em certas modalidades, a *Streptococcus pneumoniae* é resistente à penicilina *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), resistente a macrolídeo *Streptococcus pneumoniae*, resistente à cefalosporina *Streptococcus pneumoniae*, ou resistente a múltiplos fármacos *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP).

[0042] Em certas modalidades, a CABP é causada por patógenos intracelulares, tais como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, ou uma combinação das mesmas.

[0043] Em certas modalidades, a CABP é causada pela *Haemophilus parainfluenzae*.

[0044] Em certas modalidades, o sujeito é um ser humano.

[0045] Em certas modalidades, cada uma da dita dose oral é administrada independentemente como dois tabletes de 150 mg.

[0046] Em certas modalidades, cada uma da dita dose intravenosa é administrada continuamente durante cerca de 30 minutos (por exemplo, pelo menos 30 minutos e não mais do que 45 minutos).

[0047] Em certas modalidades, o regime de dosagem tem uma taxa de Sucesso Clínico que é (1) maior do que a da moxifloxacina, ou (2) dentro da margem de 10% (ou 12,5%) de não inferioridade comparada com a moxifloxacina, em que a moxifloxacina é administrada como dose intravenosa de 400 mg uma vez a cada 24 horas durante três ou mais dias, seguidas por uma ou mais doses de 400 mg doses orais de moxifloxacina uma vez a cada 24 horas.

[0048] Em certas modalidades, o sujeito sente melhora, do dia 3 ao dia 5 depois da etapa (1), em pelo menos dois sintomas selecionados de: dor no peito, frequência ou severidade de tosse, quantidade de expectoração produtiva, e dificuldade para respirar, em que os ditos sintomas são avaliados em uma escala de quatro pontos de ausente, brando, moderado, e severo, e em que a melhora é pelo menos uma melhora de um ponto a partir da linha de base para a avaliação no dito dia 3 ao dia 5 (por exemplo, de severo para moderado, de moderado para ausente, ou de brando para ausente).

[0049] Em certas modalidades, o sujeito, do dia 3 ao dia 5 depois da etapa (1), sente melhora em pelo menos dois sintomas e nenhuma piora em nenhum dos sintomas selecionados de: dor no peito, frequência ou severidade de tosse, quantidade de expectoração produtiva, e dificuldade para respirar, e melhora em pelo menos um sinal vital selecionado de: temperatura corporal, pressão sanguínea, frequência cardíaca, e taxa respiratória.

[0050] Em certas modalidades, o sujeito submete-se a jejum durante a noite, sem nenhum alimento ou bebida exceto água durante pelo menos 6 horas, exatamente antes da dosagem da etapa (3), e em que o sujeito continua o jejum depois da dosagem da etapa 3, sem nenhum alimento durante 2 horas, e nenhum produto lácteo durante 4 horas.

[0051] Em certas modalidades, o sal é um sal de tosilato.

[0052] Em certas modalidades, o método tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 70% a 100%.

[0053] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 75 a 95%, cerca de 80 a 95%, cerca de 75 a 90%, cerca de 80 a 90%, cerca de 75 a 85%, cerca de 80 a 85%, cerca de 85 a 90%, cerca de 90 a 95%, cerca de 80 a 82%, ou cerca de 81%.

[0054] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 75 a 85%, observado em cerca de 72 a 120 horas depois da administração da primeira dose intravenosa.

[0055] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 80 a 82%, ou 80% ou 81%.

[0056] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é observada em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento (por exemplo, equivalente a um tempo para avaliação após o tratamento na população clinicamente avaliável, ou CE-PTE; ou na população ITT).

[0057] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, ou 97%.

[0058] Em certas modalidades, o sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classe II.

[0059] Em certas modalidades, o método tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 70 a 100%, cerca de 75 a 96%, cerca de 75 a 90%, cerca de 80 a 83%, cerca de 82%, cerca de 80 a 96%, cerca de 90 a 96%, ou cerca de 95%.

[0060] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 75 a 85%, ou cerca de 90 a 100%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[0061] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 82%, ou cerca de 95%.

[0062] Em certas modalidades, o sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classe III.

[0063] Em certas modalidades, o método tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 80 a 100%, cerca de 85 a 95%, cerca de 90 a 95%, cerca de 90 a 91%, ou cerca de 93 a 94%.

[0064] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 85 a 100%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[0065] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 90 a 91%, ou cerca de 93 a 94%.

[0066] Em certas modalidades, o sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classe IV.

[0067] Em certas modalidades, o método tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 70 a 100%, cerca de 75 a 95%, cerca de 80 a 95%, cerca de 83 a 85%, ou cerca de 90 a 91%.

[0068] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 80 a 95%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[0069] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 83 a 85%, ou cerca de 90 a 91%.

[0070] Em certas modalidades, o sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classe III ou IV.

[0071] Em certas modalidades, o método tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 75 a 100%, cerca de 85 a 95%, cerca de 85 a 90%, cerca de 88 a 89%, cerca de 90 a 95%, ou cerca de 92 a 93%.

[0072] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 85 a 95%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[0073] Em certas modalidades, a taxa de Sucesso Clínico é de cerca de 88 a 89%, ou cerca de 92 a 93%.

[0074] Em certas modalidades, eventos gastrointestinais (GI) adversos

(AEs) associados com o tratamento do dito sujeito são brandos.

[0075] Em certas modalidades, os eventos GI adversos (AEs) associados com o tratamento do dito sujeito não resultam na descontinuação de terapia com o método.

[0076] Em certas modalidades, o tratamento do sujeito (1) não resulta em risco aumentado de infecção pela *C. difficile* (também conhecida como *C. difficile colitis* e Colite pseudomembranosa) no sujeito, ou (2) não atrapalha substancialmente o microbioma intestinal no sujeito.

[0077] Em certas modalidades, o sujeito está em risco de, ou está predisposto a, desenvolver uma infecção pela *C. difficile*

[0078] Em certas modalidades, o sujeito foi recentemente tratado com um ou mais antibióticos (tais como antibióticos de amplo espectro), teve cirurgia do trato intestinal, tem uma doença do cólon (tais como uma doença intestinal inflamatória ou câncer colorretal), tem uma doença renal, tem um sistema imune enfraquecido; está na quimioterapia, teve anteriormente infecção pela *C. difficile*, tem 65 anos ou mais velho, toma inibidores de bomba de próton, ou está vivendo em um ambiente que predispõe o dito sujeito a desenvolver infecção pela *C. difficile* (tal como em um hospital, um clínica de repouso, ou um asilo).

[0079] Deve ser entendido que qualquer modalidade pode ser combinada com qualquer modalidade a menos que explicitamente desaprovada ou imprópria.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0080] A FIG. 1 mostra o resultado da concentração média de Composto 1 (Omadaciclina) vs. Perfil de tempo em AC (Células Aveolares), plasma, e ELF.

[0081] A FIG. 2 mostra que o Composto 1 (“Omadaciclina”) não demonstrou inferioridade estatística (margem de 10%) em relação à moxifloxacina, quanto à resposta clínica inicial (ECR) na população ITT

(Intencionada Para Tratar) (ver o par de barras à esquerda) (Ponto Final primário da FDA); e quanto ao Sucesso Clínico na PTE (Avaliação do Pós Tratamento / Terapia), tanto na população ITT (ver o par central de barras) e a população CE-PTE (População Clinicamente Avaliável na PTE) (ver o par à direita de barras) (Pontos Finais Secundários da FDA).

[0082] A FIG. 3 mostra que o Composto 1 (“Omadaciclina”) não demonstrou inferioridade estatística (margem de 10%) em relação à moxifloxacina, com base no Sucesso Clínico na PTE tanto na população ITT limitada aos pacientes com CABP categorizada como Risco PORT Classe III/IV (ver o par à esquerda de barras) quanto na população CE-PTE limitada aos pacientes com CABP categorizada como Risco PORT Classe III/IV (ver o par à direita de barras) (Pontos Finais co-Primários da EMA).

[0083] A FIG. 4 mostra a taxa de Sucesso Clínico na PTE tanto para o Composto 1 (Omadaciclina) quanto para Moxifloxacina, pelo patógeno da linha de base no ramo do tratamento com Composto 1 com 10 ou mais isolados. N1 = Número de sujeitos com o patógeno específico da linha de base. n = Número de sujeitos na categoria específica. As porcentagens estão fundamentadas no número de sujeitos com o patógeno específico da linha de base.

[0084] A FIG. 5 mostra a concentração plasmática versus as curvas de tempo de omadaciclina depois da administração oral. Concentrações plasmáticas médias (\pm SD) de omadaciclina versus tempo são mostradas pela dose de omadaciclina (300, 450, ou 600 mg) para a população farmacocinética. As doses orais de omadaciclina foram administradas no tempo 0 em cada um de 5 dias consecutivos de dosagem em cada um de 3 períodos. As amostras de sangue foram coletadas para análise de PK no Dia 1 (painel esquerdo) e Dia 5 (painel direito). Os dados foram reunidos pela dose de omadaciclina para todos os sujeitos independente do período em que eles receberam uma dose particular.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0085] A invenção refere-se, pelo menos em parte, à descoberta de que a 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina (Composto 1 / Omadaciclina) é eficaz para tratar certas infecções bacterianas, tais como CABP, com base em uma dosagem e regime de administração específicos.

[0086] A invenção está fundamentada ainda na descoberta de que as 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, têm um espectro relativamente amplo contra uma ampla variedade de patógenos associados com CABP como ainda descritos abaixo.

[0087] Além disso, as 9-aminometil minociclinas, tais como o Composto 1, também têm um espectro relativamente amplo contra patógenos de CABP intracelulares. A descoberta de que o Composto 1 tem atividade *in vitro* contra patógenos comuns típicos e atípicos, e as concentrações de fluido de revestimento epitelial (ELF) e célula alveolar (AC) incluindo macrófagos alveolares (AM) prolongadas por 24 horas sugerem que o Composto 1 tem utilidade como agente antibactericida para o tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório inferior causadas pelos patógenos suscetíveis, tais como patógenos de CABP intracelulares incluindo *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, e/ou *Coxiella burnetii*.

[0088] Assim em um aspecto, a invenção fornece um método de tratar CABP em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma.

[0089] Em uma 1ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina (por exemplo, como um sal de tosilato) de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas (IV) de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses IV de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas seguida de dose IV de precedente imediato, seguida por, (3) uma dose oral de cerca de 300 mg, administrada

pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (4) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0090] Em uma 2ª modalidade relacionada, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) opcionalmente, uma dose oral de cerca de 300 mg, administrada pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (4) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0091] Em uma 3ª modalidade relacionada, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 a 125 mg cada uma, administradas 12 horas separadamente, seguida por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 a 125 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) opcionalmente, uma dose oral de cerca de 300 a 475 mg (isto é, 3 vezes da dose IV administrada na dose oral), administrada pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (4) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 475 mg cada uma (isto é, 3 vezes da dose IV administrada na dose oral), cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja

tratado. Em certas modalidades, a dose IV de 100 a 125 mg é de cerca de 100 a 120 mg, cerca de 100 a 115 mg, cerca de 100 a 110 mg, e cerca de 100 a 105 mg; e a dose oral de 300 a 475 mg é 3 vezes da dose IV correspondente (isto é, a dose oral de 300 a 475 mg é de cerca de 300 a 360 mg, cerca de 300 a 345 mg, cerca de 300 a 330 mg, e cerca de 300 a 315 mg, respectivamente).

[0092] Em uma 4ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina (por exemplo, como um sal de tosilato) de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) uma dose (IV) intravenosa de cerca de 200 mg, seguida por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses IV de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas seguindo dose IV de precedente imediato, seguida por, (3) opcionalmente, uma dose oral de cerca de 300 mg, administrada pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (4) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0093] Em uma 5ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0094] Em uma 6ª modalidade relacionada, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas

separadamente, seguidas por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0095] Em uma 7ª modalidade relacionada, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 a 125 mg cada uma, administradas 12 horas separadamente, seguidas por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 a 125 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 475 mg (isto é, 3 vezes da dose IV administrada na dose oral) cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado. Em certas modalidades, a dose IV de 100 a 125 mg é de cerca de 100 a 120 mg, cerca de 100 a 115 mg, cerca de 100 a 110 mg, e cerca de 100 a 105 mg; e a dose oral de 300 a 475 mg é 3 vezes da dose IV correspondente (isto é, a dose oral de 300 a 475 mg é de cerca de 300 a 360 mg, cerca de 300 a 345 mg, cerca de 300 a 330 mg, e cerca de 300 a 315 mg, respectivamente).

[0096] Em uma 8ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) uma dose intravenosa de cerca de 200 mg, seguida por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, seguida por, (3) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[0097] Em uma 9ª modalidade, a etapa (2) no método de qualquer uma da 5ª até a 8ª modalidades consiste em uma dose intravenosa de cerca de 100 mg do sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou sal do mesmo.

[0098] Em uma 10ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, administrada 12 horas separadamente, seguida por, (2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, tal que o dito sujeito seja tratado.

[0099] Em uma 11ª modalidade relacionada, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses intravenosas de cerca de 100 a 125 mg cada uma, administradas 12 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 a 125 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, tal que o dito sujeito seja tratado. Em certas modalidades, a dose IV de 100 a 125 mg é de cerca de 100 a 120 mg, cerca de 100 a 115 mg, cerca de 100 a 110 mg, e cerca de 100 a 105 mg.

[00100] Em uma 12ª modalidade relacionada, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) uma dose intravenosa de cerca de 200 mg, seguida por, (2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose intravenosa precedente imediata, tal que o dito sujeito seja tratado.

[00101] Em uma 13ª modalidade, as etapas do método de qualquer uma da 1ª a 12ª modalidades são completadas dentro de 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8

dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, ou 21 dias. Em certas modalidades relacionadas, as etapas do método são completadas dentro de 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, ou 20 dias. Ainda em uma outra modalidade, as etapas do método são completadas dentro de 5 dias, 6 dias, ou 21 dias. Em certas modalidades relacionadas, as etapas do método são completadas dentro de 5 ou 6 dias. Em certas modalidades relacionadas, as etapas do método são completadas dentro de 7 a 14 dias.

[00102] Em uma 14ª modalidade, as etapas do método de qualquer uma da 1ª a 12ª modalidades são completadas dentro de 7 a 14 dias, tais como de 7 a 10 dias, de 11 a 14 dias, ou de 10 dias.

[00103] Em uma 15ª modalidade, o número de dias de dosagem IV na 14ª modalidade é de 3 a 10 dias, tal como de 3 a 6 dias, de 7 a 10 dias, ou de 5 dias.

[00104] Em uma 16ª modalidade, o método de qualquer uma da 1ª a 15ª modalidades compreende uma ou mais doses orais, e em que o número de dias de dosagem IV é de 4 a 7 dias, tal como de 4 a 5 dias, de 6 a 7 dias, ou de 5 dias.

[00105] Em uma 17ª modalidade, o número de dias de dosagem oral na 16ª modalidade é de 1 a 7 dias, tal como de 1 a 4 dias, de 5 a 7 dias, ou de 5 dias.

[00106] Em uma 18ª modalidade, o número de dias de dosagem IV em qualquer uma das 1ª a 17ª modalidades é de 5 dias, e o número de dias de dosagem oral é de 5 dias.

[00107] Em uma 19ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina (por exemplo, como um sal de tosilato) de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) três doses orais de cerca de 300 a 450 mg (tais como 300 mg ou 450 mg) cada

uma, administrada 12 horas separadamente, seguidas por, (2) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 600 mg (tais como 300 mg, 450 mg, ou 600 mg) cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[00108] Em uma 20ª modalidade, cada dose oral da 19ª modalidade é de cerca de 300 mg.

[00109] Em uma 21ª modalidade, cada dose oral da 19ª modalidade é de cerca de 450 mg.

[00110] Em uma 22ª modalidade, cada dose oral na etapa (1) da 19ª modalidade é de cerca de 300 mg.

[00111] Em uma 23ª modalidade, cada dose oral na etapa (1) da 19ª modalidade é de cerca de 450 mg.

[00112] Em uma 24ª modalidade, cada dose oral na etapa (2) da 19ª, 22ª, ou 23ª modalidade é de cerca de 300 mg.

[00113] Em uma 25ª modalidade, cada dose oral na etapa (2) da 19ª, 22ª, ou 23ª modalidade é de cerca de 450 mg.

[00114] Em uma 26th modalidade, cada dose oral na etapa (2) da 19th, 22nd, ou 23rd modalidade é de cerca de 600 mg.

[00115] Em uma 27ª modalidade, as primeiras duas doses orais da etapa (1) da 19ª modalidade são cada uma de 300 mg, e a última dose oral da etapa (1) é de cerca de 300, 450, ou 600 mg.

[00116] Em uma 28ª modalidade, as primeiras duas doses orais da etapa (1) da 19ª modalidade são cada uma de 450 mg, e a última dose oral da etapa (1) é de cerca de 300, 450, ou 600 mg.

[00117] Ema uma 29ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina (por exemplo, como um sal de tosilato) de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) uma ou duas dose(s) oral(is) uma vez ao dia de cerca de 450 a 600 mg (tal como 450 mg, ou 600 mg) (administrada 24 horas separadamente por duas

doses orais uma vez ao dia), seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 600 mg (tais como 300 mg, 450 mg, ou 600 mg) cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[00118] Em uma 30ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina (por exemplo, como um sal de tosilato) de acordo com o seguinte regime de dosagem: (1) uma ou duas dose(s) oral(is) uma vez ao dia de cerca de 300 a 600 mg (tal como 300 mg, 450 mg, ou 600 mg) (administrada 24 horas separadamente por duas doses orais uma vez ao dia), seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 600 mg (tais como 300 mg, 450 mg, ou 600 mg) cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata, tal que o sujeito seja tratado.

[00119] Em uma 31ª modalidade, o método compreende administrar ao sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma, tal que o sujeito seja tratado, em que a 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina é administrada como dose oral uma vez ao dia de 300 mg, por 5, 6, 7, ou 8 dias consecutivos.

[00120] Em uma 32ª modalidade, o regime de dosagem da 29ª modalidade é: (1) uma ou duas dose(s) oral(is) uma vez ao dia de cerca de 450 a 600 mg, tal como 450 mg ou 600 mg, (administrada 24 horas separadamente por duas doses orais uma vez ao dia), seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata.

[00121] Em uma 33ª modalidade, o regime de dosagem da 29ª modalidade é: (1) duas doses orais uma vez ao dia de cerca de 450 mg, administradas 24 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata.

[00122] Em uma 34ª modalidade, o regime de dosagem da 29ª modalidade é: (1) duas doses orais uma vez ao dia de cerca de 600 mg, administradas 24 horas separadamente, seguidas por, (2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada uma, cada uma administrada 24 horas a seguir da dose oral precedente imediata.

[00123] Em uma 35ª modalidade, as etapas de qualquer uma da 25ª a 34ª modalidades são completadas dentro de 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, ou 21 dias.

[00124] Em uma 36ª modalidade, as etapas de qualquer uma da 25ª a 34ª modalidades são completadas dentro de 7 a 14 dias, dentro de 7 a 10 dias, dentro de 11 a 14 dias, ou dentro de 10 dias.

[00125] Em uma 37ª modalidade, a CABP de qualquer uma da 1ª a 36ª modalidades é causada pela *Staphilococcus aureus* incluindo *Staphilococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* incluindo *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Escherichia coli*, ou uma combinação do mesmo.

[00126] Em uma 38ª modalidade, a *Streptococcus pneumoniae* da 37ª modalidade é *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP), *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrolídeo, *Streptococcus pneumoniae* resistente à cefalosporina, ou *Streptococcus pneumoniae* resistente a múltiplos fármacos (MDRSP).

[00127] Em uma 39ª modalidade, a CABP de qualquer uma da 1ª a 36ª modalidades é causada por patógenos intracelulares, tais como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, ou uma combinação do mesmo.

[00128] Em uma 40ª modalidade, a CABP de qualquer uma da 1ª a 36ª modalidades é causada pela *Haemophilus parainfluenzae*.

[00129] Em uma 41ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da 1ª a 40ª modalidades é um ser humano.

[00130] Em uma 42ª modalidade, cada uma da cada dose oral de qualquer uma da 1ª a 41ª modalidades é administrada independentemente como dois tabletes de 150 mg.

[00131] Em uma 43ª modalidade, cada uma da dose intravenosa de qualquer uma da 1ª a 42ª modalidades é administrada continuamente durante cerca de 30 minutos (por exemplo, pelo menos 30 minutos e não mais do que 45 minutos).

[00132] Em uma 44ª modalidade, o regime de dosagem de qualquer uma da 1ª a 43ª modalidades tem uma taxa de Sucesso Clínico que está dentro da margem de 10% (ou 12,5%) de não inferioridade comparada com a moxifloxacina administrada como dose intravenosa de 400 mg uma vez a cada 24 horas durante três ou mais dias, seguidas por uma ou mais doses de 400 mg doses orais de moxifloxacina uma vez a cada 24 horas.

[00133] Em uma 45ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da 1ª a 44ª modalidades: (1) tem pelo menos 3 dos sintomas selecionados de: tosse, produção de muco purulento, dispneia (encurtamento da respiração), e dor no peito pleurítica; (2) tem pelo menos dois sinais vitais anormais selecionados de: febre ou hipotermia (temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ [$100,4^{\circ}\text{F}$] ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$ [$95,5^{\circ}\text{F}$]), hipotensão com pressão sanguínea sistólica (SBP) < 90 mm Hg, taquicardia (frequência cardíaca > 90 batidas por minuto (bpm)), e taquipneia (taxa respiratória (RR) > 20 respirações / minuto); (3) tem pelo menos um sinal clínico ou resultado laboratorial associados com CABP: hipoxemia (pressão parcial de oxigênio arterial [PaO_2] < 60 mm Hg gás de sangue arterial [ABG] ou saturação de oxigênio $< 90\%$ pela oximetria de pulso), evidência clínica (por exemplo, pelos resultados no exame físico) da

consolidação pulmonar (por exemplo, som maciço na percussão, sons de respiração brônquica, ou egofinia), e uma contagem de célula sanguínea branca (WBC) total elevada (> 12.000 células/mm³) ou leucopenia (WBC < 4.000 células/mm³) ou neutrófilos imaturos elevados ($> 15\%$ nas formas de fita, independente da contagem de WBC periférica total); (4) tem pneumonia radiograficamente confirmada (isto é, infiltrado(s) pulmonar(es) novo(s) ou progressivo(s) em uma distribuição lobular ou uma multilobular no raio X de tórax (CXR) ou varredura de tomografia computadorizada (CT) de tórax compatível com pneumonia bacteriana aguda dentro de 24 ou 48 horas antes da etapa (1)); e (5) tem doença categorizada como sendo Risco PORT Classe II, III, ou IV, ou tem espécime de catarro apropriado caracterizado por menos do que 10 células epiteliais escamosas e mais do que 25 células polimorfonucleares por campo de baixa ampliação.

[00134] Em uma 46ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da 1ª a 44ª modalidades experiencia melhora, do dia 3 ao dia 5 depois da etapa (1), em pelo menos dois sintomas selecionados de: dor no peito, frequência ou severidade de tosse, quantidade de expectoração produtiva, e dificuldade para respirar, em que os sintomas são avaliados em uma escala de quatro pontos de ausente, brando, moderado, e severo, e em que a melhora é pelo menos uma melhora de um ponto a partir da linha de base para a avaliação do dia 3 ao dia 5 (por exemplo, de severo para moderado, de moderado para ausente, ou de brando para ausente).

[00135] Em uma 47ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da 1ª a 46ª modalidades, do dia 3 ao dia 5 depois da etapa (1), experiencia melhora em pelo menos dois sintomas e nenhuma piora em nenhum dos sintomas selecionados de: dor no peito, frequência ou severidade de tosse, quantidade de expectoração produtiva, e dificuldade para respirar, e melhora em pelo menos um sinal vital selecionado de: temperatura corporal, pressão sanguínea, frequência cardíaca, e taxa respiratória.

[00136] O Composto 1 foi descoberto ter um efeito alimentar significativo, em que o consumo de alimento tem um impacto significativo sobre a biodisponibilidade oral de dose de 300 mg oralmente administrada do Composto 1. Ver o Exemplo 3. Um estudo de PK em voluntários saudáveis mostrou que, comparado com uma dose em jejum, a biodisponibilidade foi reduzida em 15% a 17% para uma refeição não láctea 4 horas antes da dosagem, de 40% a 42% para uma refeição não láctea 2 horas antes da dosagem, e de 59% a 63% para uma refeição láctea 2 horas antes da dosagem. Assim, o efeito do alimento foi mais pronunciado quando uma refeição com o teor alto de gordura foi consumida mais próxima da dosagem e quando o produto lácteo foi incluído na refeição. Com base neste resultado, o Composto oral 1 deve ser administrado pelo menos 6 horas seguindo uma refeição de modo a alcançar a biodisponibilidade máxima para a dose oral designada para alcançar a eficácia terapêutica.

[00137] Assim em uma 48ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da primeira a 47ª modalidades submete-se a jejum durante a noite, sem nenhum alimento ou bebida exceto água durante pelo menos 6 horas, exatamente antes da dosagem da etapa (3), e em que o sujeito continua o jejum depois da dosagem da etapa 3, sem nenhum alimento durante 2 horas, e nenhum produto lácteo durante 4 horas.

[00138] Em uma 49ª modalidade, o sal de qualquer uma da 1ª a 48ª modalidades é um sal de tosilato.

[00139] Em uma 50ª modalidade, o método de qualquer uma da 1ª a 49ª modalidades tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 70% a 100%.

[00140] Em uma 51ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 50ª modalidade é de cerca de 75 a 95%, cerca de 80 a 95%, cerca de 75 a 90%, cerca de 80 a 90%, cerca de 75 a 85%, cerca de 80 a 85%, cerca de 85 a 90%, cerca de 90 a 95%, cerca de 80 a 82%, ou cerca de 81%.

[00141] Em uma 52ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 51ª

modalidade é de cerca de 75 a 85%, observada em cerca de 72 a 120 horas depois da administração da primeira dose intravenosa.

[00142] Em uma 53ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 52ª modalidade é de cerca de 80 a 82%, ou de 80% ou 81%.

[00143] Em uma 54ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 51ª modalidade é observada em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento (por exemplo, equivalente a um tempo para avaliação após o tratamento na população clinicamente avaliável, ou CE-PTE; ou na população ITT).

[00144] Em uma 55ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 54ª modalidade é de cerca de 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, ou 97%.

[00145] Em uma 56ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da 1ª a 55ª modalidades tem CABP categorizada como Risco PORT Classe II.

[00146] Em uma 57ª modalidade, o método da 56ª modalidade tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 70 a 100%, cerca de 75 a 96%, cerca de 75 a 90%, cerca de 80 a 83%, cerca de 82%, cerca de 80 a 96%, cerca de 90 a 96%, ou cerca de 95%.

[00147] Em uma 58ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 57ª modalidade é de cerca de 75 a 85%, ou cerca de 90 a 100%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[00148] Em uma 59ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 58ª modalidade é de cerca de 82%, ou cerca de 95%.

[00149] Em uma 60ª modalidade, o sujeito de uma da 1ª a 55ª modalidades tem CABP categorizada como Risco PORT Classe III.

[00150] Em uma 61ª modalidade, o método de qualquer uma da 1ª a 60ª modalidades tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 80 a 100%, cerca de 85 a 95%, cerca de 90 a 95%, cerca de 90 a 91%, ou cerca de 93 a 94%.

[00151] Em uma 62ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 61ª modalidade é de cerca de 85 a 100%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[00152] Em uma 63ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 62ª modalidade é de cerca de 90 a 91%, ou cerca de 93 a 94%.

[00153] Em uma 64ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da 1ª a 55ª modalidades tem CABP categorizada como Risco PORT Classe IV.

[00154] Em uma 65ª modalidade, o método da 64ª modalidade tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 70 a 100%, cerca de 75 a 95%, cerca de 80 a 95%, cerca de 83 a 85%, ou cerca de 90 a 91%.

[00155] Em uma 66ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 65ª modalidade é de cerca de 80 a 95%, observada em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[00156] Em uma 67ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 66ª modalidade é de cerca de 83 a 85%, ou cerca de 90 a 91%.

[00157] Em uma 68ª modalidade, o sujeito de qualquer uma da 1ª a 55ª modalidades tem CABP categorizada como Risco PORT Classe III ou IV.

[00158] Em uma 69ª modalidade, o método da 68ª modalidade tem uma taxa de Sucesso Clínico de cerca de 75 a 100%, cerca de 85 a 95%, cerca de 85 a 90%, cerca de 88 a 89%, cerca de 90 a 95%, ou cerca de 92 a 93%.

[00159] Em uma 70ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 69ª modalidade é de cerca de 85 a 95%, observada em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

[00160] Em uma 71ª modalidade, a taxa de Sucesso Clínico da 70ª modalidade é de cerca de 88 a 89%, ou cerca de 92 a 93%.

[00161] Em uma 72ª modalidade, os eventos gastrointestinais (GI) adversos (AEs) associados com o tratamento do sujeito no método de qualquer uma da 1ª a 71ª modalidades são brandos.

[00162] Em uma 73ª modalidade, os eventos GI adversos (AEs)

associados com o tratamento do sujeito no método de qualquer uma da 1ª - 71ª modalidades não resultam na descontinuação de terapia com o método.

[00163] Em uma 74ª modalidade, tratamento do sujeito no método de qualquer uma da 1ª a 73ª modalidades (1) não resulta em risco aumentado de infecção pela *C. difficile* (também conhecida como *C. difficile colitis* e Colite pseudomembranosa) no sujeito, ou (2) não atrapalha substancialmente o microbioma intestinal no sujeito.

[00164] Em uma 75ª modalidade, o sujeito da 74ª modalidade está em risco de, ou está predisposto a, desenvolver uma infecção pela *C. difficile*

[00165] Em uma 76ª modalidade, o sujeito da 75ª modalidade foi recentemente tratado com um ou mais antibióticos (tais como antibióticos de amplo espectro), teve cirurgia do trato intestinal, tem uma doença do cólon (tais como uma doença intestinal inflamatória ou câncer colorretal), tem uma doença renal, tem um sistema imune enfraquecido; está na quimioterapia, teve anteriormente infecção pela *C. difficile*, tem 65 anos ou mais velho, toma inibidores de bomba de próton, ou está vivendo em um ambiente que predispõem o sujeito a desenvolver infecção pela *C. difficile* (tal como em um hospital, um clínica de repouso, ou um asilo).

[00166] Em uma 77ª modalidade, em nenhum dos métodos precedentes, os eventos GI adversos (AEs) associados com o tratamento do sujeito não resultam na descontinuação de terapia com o método, e tratamento do sujeito (1) não resulta em risco aumentado de infecção pela *C. difficile* (por exemplo, *C. difficile colitis* e Colite pseudomembranosa) no sujeito ou (2) não atrapalha substancialmente o microbioma intestinal no sujeito.

[00167] Como aqui usado, o termo “sujeito” pode incluir animais (por exemplo, mamífero não humano) capazes de sofrer de uma infecção bacteriana. Os exemplos de sujeitos incluem animais tais como animais de fazenda (por exemplo, vacas, porcos, cavalos, gatos, coelhos, ovelha, *etc.*), animais de laboratório (camundongos, ratos, *etc.*), animais de estimação (por

exemplo, cães, gatos, furões, *etc.*), e primatas (por exemplo, primatas humanos e não humanos tais como macacos, gorilas, chimpanzés, *etc.*).

[00168] Em nenhuma das modalidades acima, o sujeito pode ser um ser humano, um primata não humano, ou um mamífero não humano.

[00169] Os termos “tratar” ou “tratamento” referem-se a melhora, erradicação, ou diminuição de um ou mais sintomas do distúrbio, por exemplo, uma infecção bacteriana, a ser tratada. Em certas modalidades, o termo distúrbio inclui a erradicação de bactérias associados com a infecção a ser tratada.

[00170] O termo “profilaxia” significa prevenir ou reduzir o risco de infecção bacteriana.

[00171] Os termos “resistência” ou “resistente” referem-se aos padrões de antibiótico/organismo como definidas pelo Clinical and Laboratories Standards Institute (CLSI) e/ou a Food and Fármaco Administration (FDA).

[00172] Em certas modalidades, a infecção pode ser resistente a outros antibióticos, tais como penicilina ou tetraciclina.

[00173] O termo “quantidade eficaz” inclui a quantidade do composto de tetraciclina (por exemplo, Composto 1) necessária para tratar uma infecção bacteriana (por exemplo, CABP). Por exemplo, um quantidade eficaz descreve nível eficaz suficiente para alcançar o efeito terapêutico desejado através de extermínio de bactérias e/ou inibição do crescimento bacteriano. Preferivelmente, a infecção bacteriana é tratado quando o patógeno (por exemplo, bactérias) é erradicado. A infecção bacteriana também é tratada quando pelo menos um sintoma de infecção é reduzido, aliviado, ou eliminado.

[00174] O termo “Sucesso Clínico avaliável” refere-se a um participante de teste clínico que: (1) não atingiu nenhum dos critérios para insucesso Clínico avaliável; (2) não recebeu antibióticos não pertencentes ao estudo potencialmente eficazes por qualquer outra razão; e (3) o avaliador

cego indicou no teste de avaliação de cura que a infecção foi suficientemente resolvida tal que antibióticos não foram necessários.

[00175] O termo “insucesso Clínico avaliável” refere-se a um participante de teste clínico que não atingiu nenhum dos seguintes critérios: o avaliador cego descontinuou o fármaco de estudo e indicou que a infecção respondeu inadequadamente tal que antibiótico(s) alternativo(s) foram necessário(s); o avaliador cego descontinuou o fármaco de estudo por causa de um evento adverso que foi avaliado como provavelmente ou possivelmente relacionado ao fármaco; o sítio primário de infecção foi cirurgicamente removido; ou o sujeito não teve nenhuma avaliação depois do final do tratamento intravenoso ou oral.

[00176] O termo “taxa de Sucesso Clínico” refere-se ao número de sucessos clínicos avaliáveis divididos pelo número total de população no teste.

[00177] O termo “taxa de Sucesso Clínico microbiologicamente avaliável” refere-se àqueles que atingiram a definição de Sucesso Clínico avaliável e tiveram um patógeno infeccioso na linha de base.

[00178] Em uma modalidade, a quantidade eficaz do composto de tetraciclina, por exemplo 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, quando administrada oralmente é de cerca de 150 a cerca de 600 mg, cerca de 150 a cerca de 450 mg, de cerca de 150 a cerca de 300 mg, ou cerca de 300 mg.

[00179] Em certas modalidades, cada dose oral é administrada como doses múltiplas de 150 mg (por exemplo, 150 mg, 2 × 150 mg, 3 × 150 mg, ou 4 × 150 mg). Por exemplo, uma dose oral de 300 mg pode consistir em dois tabletes / pílulas/ cápsulas / géis, *etc* 150 mg.

[00180] Em uma outra modalidade, a quantidade eficaz do composto de tetraciclina, por exemplo, 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, quando administrada intravenosamente (IV) é de cerca de 50 a cerca de 200

mg, de cerca de 50 a cerca de 150 mg, de cerca de 50 a cerca de 100 mg, ou cerca de 100 mg, ou cerca de 200 mg.

[00181] O composto, na formulação IV ou na formulação oral, pode ser administrado como um sal (por exemplo, sal de tosilato ou sal de cloridreto) ou como uma base livre. Por exemplo, qualquer sal ou um polimorfo de um sal, tal como um sal de tosilato do Composto 1, como descrito na Pat. U.S. No. 8.383.610 (aqui incorporada por referência), pode ser usado na presente invenção. Além disso, qualquer formulação, tal como formulação oral na forma de tablete, como descrito na Pat. U.S. No. 9.314.475 (aqui incorporada por referência), pode ser usado na presente invenção.

[00182] Deve ser entendido que sempre que valores e faixas são providos, por exemplo, nas idades de populações objetos, dosagem, e níveis sanguíneos, todos os valores e faixas abrangidos por estes valores e faixas, incluindo limites superiores e/ou inferiores citados da faixas, intencionados a serem abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Além disso, todos os valores nesta faixa de valores também podem ser os limites superior ou inferior de um faixa.

[00183] Em uma outra modalidade, o composto de tetraciclina (por exemplo, Composto 1) pode ser administrado uma vez ou duas vezes ao dia, intravenosamente ou oralmente. Em certas modalidades, administração duas vezes ao dia tem duas doses iguais.

[00184] Em certas modalidades, a 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina tem um taxa de Sucesso Clínico microbiologicamente avaliável maior do que cerca de 60%. Em certas modalidades, o composto da invenção tem uma taxa de Sucesso Clínico maior do que cerca de 60%, 65%, 70%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 93,7%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97,5%, 98%, 99% ou mais, na população de paciente intencionada para tratar (ITT)

ou na população de paciente clinicamente avaliado (CE).

[00185] Como aqui usado, uma população "Intencionada para Trata (ITT)" refere-se a todos os sujeitos de teste clínico alistados. Em certas modalidades, a população de ITT é ainda limitada para todos os sujeitos de teste clínico alistados que receberam pelo menos uma dose do fármaco de estudo (por exemplo, Composto 1). Uma população "Clinicamente Avaliável (ou CE)" refere-se a todos os sujeitos ITT que tiveram uma infecção qualificada como definida pelo protocolo clínico relevante, por exemplo, aqueles com CABP. "Sucesso Clínico" refere-se à melhora clínica ou resolução completa de sintomas da linha de base nas populações ITT ou CE, avaliadas pelo pesquisador clínico, em um período ajustado (por exemplo, 10 a 17 dias) depois da última dose do fármaco de estudo.

[00186] Em um exemplo, um sujeito é tratado intravenosamente seguido por uma etapa oral. Em certas modalidades, o sujeito é tratado diretamente pela dose oral sem nenhuma dose precedente IV.

[00187] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratar um sujeito para uma infecção (por exemplo, CABP), compreendendo administrar ao sujeito um quantidade eficaz do Composto 1 ou um sal do mesmo em que o sujeito é inicialmente tratado em torno de 1, 2, 3, 4, ou 5 dias intravenosamente, seguidas por cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ou 15 dias de tratamento oral, tal que o sujeito seja tratado. Em certas modalidades, o primeiro dia de tratamento IV consiste em uma dose de carga mais alta (por exemplo, $2 \times$ dose, ou 2×100 mg doses). Em certas modalidades, cada uma das doses IV do dia 2 e além é administrada cerca de 24 horas da dose IV de precedente imediata. Em certas modalidades, o período de tratamento total é de cerca de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ou 15 dias. Em certas modalidades, uma (por exemplo, a 2ª dose de carga IV) ou ambas das doses de carga IV é substituída por uma dose oral de 300 mg ou 450 mg.

[00188] Em uma outra modalidade, a presente invenção fornece um método de tratar um sujeito para uma infecção (por exemplo, CABP), compreendendo administrar ao dito sujeito uma quantidade eficaz do Composto 1 ou um sal do mesmo em que o sujeito inicialmente tratado intravenosamente tem níveis sanguíneos do Composto 1 elevados seguida por níveis sanguíneos do Composto 1 reduzidos com tratamento oral, tal que o sujeito seja tratado. Em certas modalidades, o nível de sanguíneo do Composto inicialmente elevado é alcançado por uma dose(s), de carga mais alta (por exemplo, 2 x) tal como 2 doses de carga IV de cerca de 100 mg cada uma.

Composições Farmacêuticas da Invenção

[00189] A invenção também utiliza ou refere-se às composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de tetraciclina (por exemplo, um composto de 9-aminometil de tetraciclina, por exemplo, 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina) ou um sal do mesmo e, opcionalmente, um carreador farmacêuticamente aceitável.

[00190] Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo de cerca de 100 a cerca de 700 mg (por exemplo, cerca de 300, 450, ou 600 mg) de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma e um carreador farmacêuticamente aceitável. Em uma outra modalidade, o carreador farmacêuticamente aceitável é aceitável para a administração oral. Ainda em uma outra modalidade, o composto de tetraciclina é uma base livre ou um sal de tosilato.

[00191] Ainda em uma outra modalidade, a composição compreende de cerca de 110 a cerca de 490 mg, de cerca de 120 a cerca de 480 mg, de cerca de 130 a cerca de 470 mg, de cerca de 140 a cerca de 460 mg, de cerca de 150 a cerca de 450 mg, de cerca de 160 a cerca de 440 mg, de cerca de 170 mg a cerca de 430 mg, de cerca de 180 mg a cerca de 420 mg, de cerca de 190

mg a cerca de 410 mg, de cerca de 200 mg a cerca de 400 mg, de cerca de 210 mg a cerca de 390 mg, de cerca de 220 mg a cerca de 380 mg, de cerca de 230 mg a cerca de 370 mg, de cerca de 240 mg a cerca de 360 mg, de cerca de 250 mg a cerca de 350 mg, de cerca de 260 mg a cerca de 340 mg, de cerca de 270 mg a cerca de 330 mg, de cerca de 280 mg a cerca de 320 mg, de cerca de 290 mg a cerca de 310 mg, ou cerca de 300 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina. Opcionalmente, o carreador farmacologicamente aceitável é adequado para a administração oral.

[00192] Em uma outra modalidade, a invenção também refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo de cerca de 50 a cerca de 250 mg (por exemplo, cerca de 100 mg) de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma (por exemplo, um sal de cloridreto) e um carreador farmacologicamente aceitável adequado para a administração intravenosa.

[00193] Ainda em uma outra modalidade, a composição compreende de cerca de 100 a cerca de 300 mg, de cerca de 125 a cerca de 275 mg, de cerca de 150 mg a cerca de 250 mg, de cerca de 100 mg a cerca de 200 mg, cerca de 100 mg, ou cerca de 200 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina IV ou oral.

[00194] A linguagem “carreador farmacologicamente aceitável” inclui substâncias capazes de serem coadministradas com o composto de tetraciclina da invenção, por exemplo, 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, e permite que o composto de tetraciclina realize a sua função pretendida, por exemplo, tratar ou prevenir uma infecção bacteriana. Carreadores farmacologicamente aceitáveis adequados incluem mas não são limitado a água, soluções salinas, álcool, óleos vegetais, polietileno glicóis, gelatina, lactose, amilose, estearato de magnésio, talco, ácido silício, parafina viscosa, óleo de perfume, monoglicerídeos de ácido graxo e diglicerídeos, ésteres do ácido graxo *petroethral*, hidroximetil-celulose, polivinilpirrolidona, *etc.* As

preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e se desejado misturadas com agentes auxiliares, por exemplo, lubrificantes, preservantes, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificadores, sais para influenciar pressão osmótica, tampões, substâncias corantes, flavorizantes e/ou aromáticas e os similares que não reajam deletariamente com os compostos ativos da invenção.

[00195] O composto de tetraciclinas da invenção (por exemplo, Composto 1) que são básicas na natureza são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da minociclina da invenção que são básicos na natureza são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais contendo ânions farmacêuticamente aceitáveis, tais como os sais de cloridreto, bromidreto, iodidreto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartarato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentissinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e palmoato [isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)]. Embora tais sais devam ser farmacêuticamente aceitáveis para a administração a um sujeito, por exemplo, um mamífero, é frequentemente desejável na prática inicialmente isolar um composto de monociclina da invenção da mistura de reação como um sal farmacêuticamente inaceitável e depois simplesmente converter o último de volta para o composto de base livre pelo tratamento com um reagente alcalino e subsequentemente converter a última base livre para um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido dos compostos básicos desta invenção são facilmente preparados tratando-se do composto básico com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido mineral ou orgânico escolhido em um meio solvente

aquoso ou em um solvente orgânico adequado, tal como metanol ou etanol. Na evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido é desejado é facilmente obtido. Preferivelmente, o composto de tetraciclina da invenção é administrado como um sal de tosilato (por exemplo, p-toluenossulfonato) ou como uma base livre oralmente ou como um sal de cloridreto intravenosamente.

[00196] O composto de tetraciclinas da invenção (por exemplo, Composto 1) e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo podem ser administrados por intermédio das vias oral, parenteral ou tópica. No geral, estes compostos são mais desejavelmente administrados em dosagem eficaz, dependendo da condição e do peso do sujeito sendo tratado e da via particular de administração escolhida. As variações podem ocorrer dependendo da espécie do sujeito sendo tratado e sua resposta individual ao dito medicamento, assim como do tipo de formulação farmacêutica escolhida e do período de tempo e intervalo nos quais tal administração é realizada.

[00197] As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas sozinhas ou em combinação com outras composições conhecidas para tratar estados responsivos à tetraciclina em um sujeito, por exemplo, um mamífero. Mamíferos incluem animais de estimação (por exemplo, gatos, cães, furões, *etc.*), animais de fazenda (vacas, ovelha, porcos, cavalos, gatos, *etc.*), animais de laboratório (ratos, camundongos, macacos, *etc.*), e primatas (chimpanzés, humanos, gorilas). A linguagem “em combinação com” uma composição conhecida é intencionada a incluir a administração simultânea da composição da invenção e da composição conhecida, administração da composição da invenção primeiro, seguida pela composição conhecida e administração da composição conhecida primeiro, seguida pela composição da invenção. Qualquer uma das composições terapêuticas conhecidas na técnica para tratar estados responsivos à tetraciclina podem ser usadas no métodos da invenção.

[00198] Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com carreador ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis por qualquer uma das vias previamente mencionadas, e a administração pode ser realizada doses únicas ou múltiplas. Por exemplo, os agentes terapêuticos novos desta invenção podem ser administrados vantajosamente em uma ampla variedade de formas de dosagem diferentes, isto é, eles podem ser combinados com vários carreadores inertes farmacêuticamente aceitáveis na forma de tabletes, cápsulas, comprimidos, pastilhas, balas duras, pós, pulverizações, cremes, pomadas, supositórios, geleias, géis, pastas, loções, unguentos, suspensões aquosas, soluções injetáveis, elixires, xaropes, e os similares. Tais carreadores incluem diluentes sólidos ou enchedores, meios aquosos estéreis e vários solventes orgânicos não tóxicos, *etc.* Além disso, as composições farmacêuticas orais podem ser adequadamente adoçadas ou aromatizadas. No geral, os compostos de tetraciclina terapeuticamente eficazes desta invenção estão presentes em tais formas de dosagem em níveis de concentração variando de cerca de 5,0% a cerca de 70% em peso.

[00199] Para a administração oral, tabletes contendo vários excipientes tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcio e glicina podem ser utilizados juntos com vários desintegrantes tais como amido (e preferivelmente amido de milho, batata ou tapioca), ácido algínico e certos silicatos complexos, juntos com aglutinantes de granulação como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são frequentemente muito úteis para o propósito de tabletagem. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser utilizados como enchedores em cápsulas de gelatina; materiais preferidos nesta conexão também incluem lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicóis de peso molecular alto.

[00200] Quando suspensões aquosas e/ou elixires são desejados para a

administração oral, o ingrediente ativo pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou flavorizantes, matérias corantes ou pigmentos, e, se assim desejado, também agentes emulsificantes e/ou de suspensão, juntos com diluentes tais como água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias combinações semelhantes do mesmo.

[00201] Para a administração parenteral (incluindo injeção intraperitoneal, subcutânea, intravenosa, intradérmica ou intramuscular), soluções de um composto terapêutico da presente invenção em óleo de gergelim ou amendoim ou em propileno glicol aquoso podem ser utilizadas. As soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas (preferivelmente pH maior do que 8) se necessário e o primeiro diluente líquido tornado isotônico.

[00202] Estas soluções aquosas são adequadas para os propósitos de injeção intravenosa. As soluções oleosas são adequadas para os propósitos de injeção intra-articular, intramuscular e subcutânea. A preparação de todas estas soluções sob condições estéreis é facilmente realizada pelas técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Para aplicação parenteral, os exemplos de preparações padrão incluem soluções, preferivelmente soluções oleosas ou aquosas assim como suspensões, emulsões, ou implantes, incluindo supositórios. Os compostos terapêuticos podem ser formulados na forma estéril em dose múltipla ou única formas tais como sendo dispersas em um carreador de fluido tal como solução salina fisiológica estéril ou soluções salinas de dextrose a 5% habitualmente usadas com injetáveis.

[00203] Para aplicação enteral, particularmente adequada são tabletes, drágeas ou cápsulas tendo aglutinante carreador de talco e/ou carboidrato ou os similares, o carreador preferivelmente sendo lactose e/ou amido de milho e/ou amido de batata. Um xarope, elixir ou os similares podem ser usados em que um veículo adoçado é utilizado. As composições de liberação prolongada

podem ser formuladas incluindo aqueles em que o componente ativo é protegido com revestimento diferentemente degradáveis, por exemplo, pela microencapsulação, revestimentos múltiplos, *etc.*

[00204] Além disso, para tratamento de sujeitos humanos, os métodos terapêuticos da invenção também terão aplicações veterinárias significantes, por exemplo para o tratamento de animais de criação tais como gado, ovelha, gatos, vacas, porco e os similares; aves domésticas tais como galinhas, patos, ganso, peru e os similares; cavalos; e animais de estimação tais como cães e gatos. Também, os compostos da invenção podem ser usados para tratar sujeito não animal, tal como plantas.

EXEMPLIFICAÇÃO DA INVENÇÃO

[00205] Exemplo 1 Um Estudo de Dose IV de Rótulo Aberto, Grupo Paralelo, Múltiplo para Avaliar as Concentrações do Estado Constante Intrapulmonar do Composto 1 e Tigeciclina em Sujeitos Adultos Saudáveis

[00206] Para ser eficaz nas infecções do trato respiratório inferior (RTI), um antibiótico deve atingir concentrações adequadas no tecido respiratório para afetar patógenos respiratórios. Os patógenos tanto extracelular quanto intracelular podem causar infecção, e consequentemente concentrações extracelular e intracelular de antibióticos devem ser adequados para abranger todos os patógenos. A concentração de antibiótico na mucosa brônquica fornece um guia confiável para penetração brônquica do fármaco e pode ser um prognosticador melhor de eficácia clínica do que os níveis séricos para o tratamento de bronquite e broncopneumonia.

[00207] O fluído de revestimento epitelial (ELF) e as células aveolares (AC), incluindo principalmente macrófagos alveolares (AM), foram defendidas como sítios de infecção importantes para patógenos extracelular e intracelular comuns, respectivamente. A medição direta da concentração de agentes antimicrobianos no ELF permite um método mais informado para dosagem apropriada do agente para RTI, e para avaliar a farmacocinética

(PK) e alvos de exposição-resposta do fármaco para infecções do trato respiratório. A lavagem broncoalveolar (BAL) para coletar fluido e tecido do trato respiratório tem se tornado um método padrão de averiguar concentrações de antibiótico tanto extracelulares quanto intracelulares depois da administração sistêmica do antibiótico. As concentrações extracelular são calculadas a partir do fluido refletindo ELF, e as concentrações intracelular são medidas em ACs, incluindo macrófagos.

[00208] Este estudo foi planejado para determinar a PK intrapulmonar do Composto 1 em sujeitos saudáveis; correntemente não existe nenhuma informação sobre a concentração do Composto 1 em compartimentos pulmonares em seres humanos.

[00209] O Composto 1 foi mostrado ter atividade *in vitro* contra as causas típicas e atípicas mais comuns de Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) e está sendo desenvolvido para o tratamento de CABP. O mesmo é muito ativo *in vitro* contra a maioria dos patógenos Gram-positivos. O mesmo também exibe atividade contra patógenos atípicos (por exemplo, espécies *Legionella* (spp.), *Chlamydomphila* spp.), e alguns patógenos anaeróbicos e Gram-negativos. O fármaco é ativo contra cepas expressando tanto mecanismos de resistência a tetraciclina, assim como cepas que são resistentes aos antibióticos correntemente disponíveis, incluindo meticilina, vancomicina, eritromicina, e ciprofloxacina. A atividade *in vitro* do Composto 1 não foi afetada pelo soro ou tensoativo pulmonar, uma característica importante que é compatível com utilidade potencial nas infecções envolvendo o trato respiratório inferior. Além disso, o mesmo foi mostrado ser eficaz em modelos de camundongo de infecções respiratórias do trato inferior causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Em camundongos, as concentrações do Composto 1 em tecido pulmonar excederam as concentrações plasmáticas em 3,7 a 4,4 vezes. Os resultados *in vitro* contra bactérias intracelulares e experimentos de cultura de tecido

indicam que o Composto 1 se concentra dentro de células de mamífero.

[00210] A tigeciclina tem um perfil de PK similar ao Composto 1, e com seus níveis de concentração documentados alcançados no ELF humano, a inclusão da tigeciclina é intencionada fornecer sensibilidade de ensaio no estudo.

[00211] O Composto 1 foi desenvolvido para ambas IV e administração oral e foi bem caracterizado em 16 estudos de Fase 1 incluindo 536 sujeitos expostos ao Composto 1. Além disso, o Composto 1 foi avaliado em um estudo de Fase 2 de 219 sujeitos com pele complicada e infecção da estrutura da pele (cSSSI) e um estudo de Fase 3 terminado por patrocinador que alistou 143 sujeitos com cSSSI. O Composto 1 foi bem tolerado e demonstrou eficácia similar a um comparador estabilizado (linezolida).

[00212] O propósito do estudo foi para determinar a concentração do Composto 1 em compartimentos pulmonares (ELF e em ACs pulmonar, incluindo AMs) e define o curso de tempo de distribuição pulmonar em comparação com o perfil farmacocinético plasmático (PK). O Composto 1 foi administrado intravenosamente aos sujeitos saudáveis por 4 dias (5 doses) para concentrações sistêmicas de estado constante. Os sujeitos foram agrupados para ter BAL em tempo definido depois da última dose de fármaco. As amostras de sangue concomitantes foram recolhidas para comparar concentrações de antibiótico em tecido com o soro.

[00213] Os dados obtidos neste estudo, isto é a atividade *in vitro* contra patógenos comuns típicos e atípicos e as concentrações ELF e AC (principalmente AM) prolongadas por 24 horas sugerem que o Composto 1 tem o potencial para ser um agente antibactericida útil para o tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório inferior causado pelos patógenos suscetíveis.

[00214] A tigeciclina tem um perfil de PK similar ao do Composto 1, e com a sua habilidade para alcançar as concentrações em ELF, a inclusão da

tigeciclina proveu sensibilidade de ensaio no estudo.

[00215] Assim o objetivo primário deste estudo foi para determinar concentrações do Composto 1 em ELF e AC (principalmente AM) e define o curso de tempo de distribuição pulmonar com amostragem de PK plasmática concorrente do Composto 1 em sujeitos adultos saudáveis.

[00216] O objetivo secundário foi avaliar a PK do Composto 1 em compartimentos pulmonares e plasmáticos em sujeitos adultos saudáveis.

[00217] O objetivo exemplar foi para determinar a PK do Composto 1 em compartimentos pulmonares e plasmáticos comparada com a tigeciclina PK em compartimentos pulmonares e plasmáticos em sujeitos adultos saudáveis.

[00218] Este estudo foi designado como um estudo de centro único, dose múltipla, rótulo aberto para determinar concentrações do Composto 1 e tigeciclina em compartimentos pulmonares (ELF e AC) em sujeitos adultos saudáveis depois da administração do Composto 1 e tigeciclina até os níveis do estado constante de dosagem. O alistamento de aproximadamente 62 sujeitos foi planejado para garantir que aproximadamente 42 sujeitos recebessem o Composto 1 e tivessem uma lavagem broncoalveolar (BAL) realizada e aproximadamente 20 sujeitos recebessem tigeciclina e tivessem um BAL realizada. Sujeitos adicionais tiveram que ser alistados para substituir os sujeitos que descontinuaram ou falharam na triagem.

[00219] Aproximadamente 42 sujeitos receberam 5 doses do Composto 1 100 mg intravenosamente (fusões de 30 minutos em $t = 0, 12, 24, 48, \text{ e } 72$ horas); os sujeitos do Composto 1 foram designados igualmente para 1 a 7 pontos de tempo de amostragem de BAL (aproximadamente 6 sujeitos por grupo de ponto de tempo BAL) para coleta de amostras ELF e AC.

[00220] Na conclusão do estudo, 42 sujeitos alistados receberam o Composto 1 (69% masculino, idade média de 36 anos, IBM médio de 27 kg/m²). Seis sujeitos tiveram BAL em cada um dos 7 pontos de tempo. One

sujeito teve um erro de amostragem BAL e não foi incluído nas análises BAL.

[00221] As concentrações do Composto 1 em ELF e AC foram medidas apenas em 1 tempo de observação para cada sujeito, e dados de todos os sujeitos foram reunidos para uma análise de PK das concentrações intrapulmonares médias. A concentração do Composto 1 em fluido da BAL foi normalizada pelo fator de diluição em respeito aos níveis de ureia detectados em plasma e BAL.

[00222] Uma broncoscopia pulmonar foi realizada para cada sujeito. Dentro de grupo de ponto de tempo 1 de BAL, todos os sujeitos foram avaliados no mesmo ponto de tempo, em 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, e 24 horas depois da última administração de dose no Dia 4. Uma amostra de sangue foi recolhida no tempo de broncoscopia para medição da ureia plasmática. Adicionalmente, as amostras de sangue foram coletadas para avaliar a PK plasmática a 0, 0,5 (fim da infusão), 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, e 24 horas após a dose para todos os sujeitos no Dia 4.

[00223] As amostras de sangue foram recolhidas e a BAL realizada nos sujeitos tratados com o Composto 1 de acordo com a tabela abaixo:

	Dia 1		Dia 2	Dia 3	Dia 4
Composto 1 100 mg IV	Dose 1 t = 0 h	Dose 2 t = 12 h	Dose 3 t = 24 h	Dose 4 t = 48 h	Dose 5 t = 72 h
Amostra de sangue para PK plasmática (todos os sujeitos)	Pré-dose (linha de base)	N/A	N/A	N/A	Pré-dose, 0,5 (fim da infusão), 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, e 24 h Recolhida imediatamente antes da BAL (± 3 min), do braço contralateral em relação aos sítios de infusão
Amostra de BAL (aproximadamente 6 sujeitos para cada ponto de tempo)	N/A	N/A	N/A	N/A	Sujeitos designados para 0,5 (fim da infusão), 1, 2, 4, 8, 12, ou 24 h
Amostra de sangue para medição da ureia plasmática (mesmo ponto de tempo como BAL; 1 amostra por sujeito)	N/A	N/A	N/A	N/A	0,5 (fim da infusão) 1, 2, 4, 8, 12, ou 24 h, recolhida imediatamente antes da BAL (± 3 min)

BAL = lavagem broncoalveolar; h = hora; N/A = não aplicável; PK = farmacocinética; t = tempo.

[00224] Para os pacientes recebendo o Composto 1, os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos médios (\pm SD) depois da quinta dose do

Composto 1 incluem concentração máxima de $2,26 \pm 0,76 \mu\text{g/mL}$, volume de distribuição de $165 \pm 58 \text{ L}$, depuração de $8,03 \pm 1,43 \text{ L/h}$, e meia-vida de eliminação de $14,7 \pm 4,2 \text{ h}$. As concentrações do Composto 1 médias ($\pm \text{SD}$) ($\mu\text{g/mL}$) no momento da broncoscopia e BAL foram:

Tempo de amostragem	Plasma	ELF	AM
0,5 h	$1,80 \pm 0,13$	$1,73 \pm 1,01$	$14,26 \pm 9,30$
1 h	$0,89 \pm 0,19$	$2,25 \pm 0,72$	$12,80 \pm 8,48$
2 h	$0,93 \pm 0,33$	$1,51 \pm 0,94$	$10,77 \pm 7,59$
4 h	$0,59 \pm 0,15$	$0,95 \pm 0,33$	$17,99 \pm 7,17$
8 h	$0,56 \pm 0,12$	$0,58 \pm 0,19$	$12,27 \pm 4,70$
12 h	$0,42 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,29$	$12,29 \pm 4,61$
24 h	$0,27 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,13$	$10,36 \pm 4,04$

[00225] As razões de penetração com base nos valores AUC_{0-24} de ELF médio e mediano e concentrações plasmáticas foram de 1,47 e 1,42, ao passo que as razões de AC (Célula alveolar, principalmente AM) para concentrações plasmáticas foram de 25,8 e 24,8.

[00226] Aproximadamente 20 sujeitos receberam 1 dose de 100 mg de tigeciclina intravenosamente (infusão de 30 minutos em $t = 0$) seguidos por 6 doses de 50 mg de tigeciclina intravenosamente (fusões de 30 minutos em $t = 12, 24, 36, 48, 60, \text{ e } 72$ horas). Os sujeitos em tigeciclina designados igualmente para 1 dos 4 Pontos de tempo de amostragem de BAL (aproximadamente 5 sujeitos por grupo de ponto tempo de BAL) para coleta de amostras ELF e AC. As concentrações de tigeciclina em ELF e AC foram medidas apenas em 1 tempo de observação para cada sujeito, e dados de todos os sujeitos foram reunidos para uma análise de PK das concentrações intrapulmonares médias. A concentração de tigeciclina em fluido da BAL foi normalizada pelo fator de diluição em respeito aos níveis de ureia detectada em plasma e BAL.

[00227] As amostras de sangue foram recolhidas e BAL realizada em sujeitos tratados com tigeciclina de acordo com a tabela abaixo:

	Dia 1		Dia 2		Dia 3		Dia 4
Tigeciclina IV	Dose 1 100 mg $t = 0 \text{ h}$	Dose 2 50 mg $t = 12 \text{ h}$	Dose 3 50 mg $t = 24 \text{ h}$	Dose 4 50 mg $t = 36 \text{ h}$	Dose 5 50 mg $t = 48 \text{ h}$	Dose 6 50 mg $t = 60 \text{ h}$	Dose 7 50 mg $t = 72 \text{ h}$

Amostra de sangue para PK plasmática (todos os sujeitos)	Pré-dose (linha de base)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pré-dose, 0,5 (fim da infusão), 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, e 12 h Recolhida imediatamente antes da BAL (\pm 3 min), do braço contralateral em relação aos sítios de infusão
Amostra de BAL (aproximadamente 5 sujeitos para cada um ponto de tempo)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Sujeitos designados para 2, 4, 6, ou 12 h
Amostra de sangue para medição da ureia plasmática (o mesmo ponto de tempo como BAL; 1 amostra por sujeito)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2, 4, 6, ou 12 h, recolhida imediatamente antes da BAL (\pm 3 min)

BAL = lavagem broncoalveolar; h = hora; N/A = não aplicável; PK = farmacocinética; t = tempo.

[00228] As avaliações de segurança incluem exames físicos, eletrocardiogramas (ECG), sinais vitais, avaliações de laboratório clínico padrão (química do sangue, hematologia), teste de gravidez, monitoramento de evento adverso (AE) e evento adverso sério (SAE).

[00229] Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foram relatados em 29%. O TEAE mais comum foi a dor de cabeça (12%). Não houve nenhum TEAE severo ou sério, e nenhuma descontinuação devido aos TEAEs nos sujeitos tratados com o Composto 1. Não houve nenhuma mudança clinicamente significativa nos parâmetros de sinais vitais, laboratoriais ou ECG.

[00230] A duração do tratamento foi planejada para garantir que ambos os ramos tratados estivessem em estado constante no tempo de BAL.

[00231] Durante a broncoscopia 4 alíquotas de 50 mL cada uma de solução salina estéril foram instiladas no lóbulo direito dos pulmões, imediatamente aspiradas, e colocadas em gelo. A primeira fração instilada da

alíquota da lavagem broncoalveolar (BALX) foi preparada e analisada separadamente a partir das instilações subsequentes. O aspirado da segunda até a quarta instilação, uma vez reunido, representou a fração de BAL. Uma alíquota de BAL foi removida e usada para determinar a contagem de célula e composição celular diferencial incluindo macrófagos pulmonares. O sobrenadante remanescente foi centrifugado e o sobrenadante e o grânulo celular foram imediatamente congeladas até a análise. Uma alíquota do sobrenadante de BAL foi congelada separadamente para o ensaio de ureia. A quantidade do artigo de teste detectada no grânulo celular foi normalizada pela fração correspondente de macrófagos. A fração de BALX foi analisada em uma maneira similar, exceto que o grânulo celular não foi avaliado ou ensaiado. Uma amostra de sangue para determinar concentração de ureia foi obtida no tempo da segunda instilação (± 3 minutos). A concentração do artigo de teste detectada no fluído de BALX e BAL foi normalizada pelo fator de diluição com respeito aos níveis de ureia detectados nas frações de BALX e BAL respectivamente.

[00232] Os sujeitos participaram no estudo por aproximadamente 34 dias. Seguindo a triagem, os sujeitos elegíveis foram aleatoriamente designados para o tratamento com o Composto 1 ou tigeciclina e designados para um ponto de tempo da amostra de lavagem de BAL. Os sujeitos tiveram avaliações de Linha de Base no Dia -1 e depois receberam o tratamento com o artigo de teste por 4 dias seguidos por BAL no seu ponto de tempo designado. Uma visita de Conclusão do Estudo foi conduzida no dia seguindo da dose do artigo de teste final. Houve uma Avaliação de Acompanhamento Final de 7 a 14 dias seguindo a última dose do artigo de teste do sujeito que pode ser completada pelo contato telefônico ou outra tecnologia interativa a menos que um exame fosse necessário para avaliar AEs ou anormalidades observadas nas Visitas da Conclusão do Estudo.

[00233] As avaliações de segurança incluem exames físicos,

eletrocardiogramas (ECG), sinais vitais, avaliações de laboratório clínico padrão (química do sangue, hematologia), teste de gravidez, e monitoramento de AE e SAE.

Regime de dosagem:

[00234] A dose terapêutica pretendida corrente do Composto 1 para o tratamento de CABP é 100 mg de IV a cada 12 horas (q12h) por 2 doses seguidas por a cada 24 horas (q24h), com a opção de trocar para 300 mg oralmente q24h.

[00235] A dose terapêutica aprovada de tigeciclina (TYGACIL[®]) para o tratamento de CABP é 100 mg de IV para 1 dose seguida por 50 mg de q12h IV.

Crerários de Inclusão/Exclusão de Paciente

[00236] Os pacientes alistados foram sujeitos masculino ou do sexo feminino na idade de 18 a 55 anos de idade, em boa saúde como determinado pelo histórico médico passado, exame físico, sinais vitais, ECG, e testes de laboratório (nenhuma anormalidade clinicamente significativa na opinião do pesquisador). Sinais vitais (temperatura corporal oral, pressão sanguínea sistólica e diastólica (BP), e frequência de pulso) foram avaliados em uma posição sentada depois o sujeito repousou durante pelo menos 3 minutos. Sinais vitais na posição sentada devem estar dentro das seguintes faixas: temperatura corporal oral, 35,0°C a 37,5°C (95,0°F a 99,5°F); BP sistólica, 90 a 140 mm Hg; BP diastólica, 50 a 90 mm Hg; frequência de pulso, 40 a 90 bpm; A pressão sanguínea e o pulso foram avaliados mais uma vez depois de 3 minutos em uma posição em pé na visita de Triagem. Não houve mais do que uma queda de 20 mm Hg na sistólica ou queda de 10 mm Hg na BP diastólica e aumento na frequência cardíaca (> 20 bpm) associadas com manifestação clínica de hipotensão postural. Sinais vitais fora da faixa podem ser repetidos uma vez nas discrição do pesquisador, se necessário.

[00237] Sujeitos pesaram pelo menos 50 kg, e têm um índice de massa

muscular (BMI) dentro da faixa de $\geq 18,0$ a $\leq 30,0$ kg/m². As mulheres tiveram um teste de gravidez no soro negativo nas visitas de Triage e Linha de Base e concordaram em cumprir com o uso de uma forma aceitável de controle de natalidade da avaliação de Triage até a do acompanhamento final. Os homens concordaram usar um método aceitável de controle de natalidade com a(s) parceira(s) do sexo feminino e não doaram espermatozoides da avaliação de Triage até a do acompanhamento final.

[00238] Os pacientes foram excluídos do estudo se um ou mais dos seguintes estiveram presentes:

- Uso de outros fármacos investigacionais dentro de 5 meias-vidas ou 30 dias antes da Triage, qualquer que seja mais longo.

[00239] • Teve um histórico de hipersensibilidade ou reação alérgica (por exemplo, anafilaxia, urticária, outra reação significativa) a qualquer tetraciclina (por exemplo, minociclina, doxiciclina, ou tigeciclina).

[00240] • Teve um histórico de anormalidades de ECG clinicamente significantes, ou qualquer uma das seguintes anormalidades de ECG na visita de Triage ou Linha de Base: PR > 220 ms, complexo QRS > 120 ms, síndrome do QT longo, Fórmula de Correção de QTc de Fridericia (QTcF) > 450 ms (homens), e QTcF > 470 ms (mulheres)

- Mulher grávida ou amamentando (amamentação).

[00241] • Histórico de malignidade de qualquer sistema de órgão (outra que não o carcinoma de célula basal localizado da pele), tratado ou não tratado, dentro de 5 anos atrás, independente de se há evidência de retorno local ou metástases.

[00242] • Uso de produtos de tabaco nos 3 meses anteriores à Triage.

[00243] • Um teste positivo de cotinina na urina na Triage ou Linha de Base.

[00244] • Uso de quaisquer fármacos de prescrição ou suplementos herbáceos dentro de 4 semanas antes da visita de Linha de Base, e/ou

medicações sem receita (OTC) incluindo suplementos dietéticos e suplementos de educação física/musculação (vitaminas incluídas) dentro de 2 semanas antes da visita para a Linha de Base.

[00245] • Doação ou perda de 400 mL ou mais de sangue ou plasma dentro de 8 semanas antes da visita da Linha de Base, ou mais longo se requerido pela regulamentação local.

[00246] • Níveis de hemoglobina <12,5 g/dL para os homens, <11,5 g/dL para as mulheres nas visitas de Triage / Linha de Base.

[00247] • Enfermidade significativa dentro de 2 semanas antes da visita de Linha de Base.

[00248] • Histórico de disfunção autonômica (por exemplo, episódios recorrentes de desmaio, palpitações, *etc*) dentro de 3 anos antes da Triage.

[00249] • Histórico de doença broncoespástica aguda ou crônica (incluindo asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), tratada ou não tratada) dentro de 3 anos antes da Triage.

[00250] • Qualquer condição cirúrgica ou médica que, na opinião do pesquisador, alteraria significativamente a absorção, distribuição, metabolismo, ou excreção de fármacos, ou que pudesse colocar em risco o sujeito no caso de participação no estudo.

[00251] • Histórico de doença intestinal inflamatória, úlceras, GI ou hemorragia retal, ou pancreatite ou ativas.

[00252] • Doença hepática ou lesão renal como indicado pelos LFTs anormais tais como aspartato aminotransferase (AST), ALT, gama-glutamil transpeptidase (GGT), CK, fosfatase alcalina (ALP), ou bilirrubina sérica. O pesquisador deve ser guiado pelos seguintes critérios: a bilirrubina sérica não pode exceder 1,2 vezes o limite superior ao normal (ULN); Qualquer outro parâmetro único listado acima não pode exceder 1,5 vezes ULN; qualquer elevação de mais do que 1 parâmetro exclui um sujeito de participação no estudo. O teste pode ser repetido uma vez mais logo que possível para excluir

erros do laboratório. Os resultados de re Checagem não devem atingir os critérios acima para que sujeito se qualifique.

[00253] • Histórico ou presença de função renal prejudicada como indicado pela creatinina anormal clinicamente significativa ou nitrogênio da ureia no sangue (BUN) e/ou valores de ureia, ou constituintes urinários anormais (por exemplo, albuminúria).

[00254] • Evidência de obstrução urinária ou dificuldade de esvaziamento na Triagem.

[00255] • Foi sabido estar positivo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

[00256] • Teve infecção pela hepatite B crônica ou hepatite C crônica conhecida.

[00257] • Teste para álcool positivo ou triagem para fármaco positiva nas visitas de Triagem ou Linha de Base.

[00258] • Foi anteriormente tratado com o Composto 1 ou anteriormente alistado neste estudo.

[00259] • Qualquer condição concomitante que, na opinião do pesquisador, seja provável de interferir com a determinação de AEs ou procedimentos de conclusão do estudo.

Procedimentos

[00260] • Houve 3 fases do estudo definidas no protocolo: Triagem, Tratamento e Acompanhamento. O estudo teve as seguintes avaliações definidas pelo protocolo:

- Visita de Triagem
- Visita de Linha de Base
- Visitas nos Dias 1, 2, e 3 (dosagem do artigo de teste) Visita no Dia 4 (dosagem do artigo de teste e BAL)
- Visita de Conclusão do Estudo no Dia 5
- Avaliação de Acompanhamento Final: Dias do Estudo 11-18

(7-14 dias depois da última dose do artigo de teste)

[00261] Os sujeitos que descontinuaram o tratamento de estudo prematuramente tiveram os procedimentos de Conclusão do Estudo realizados antes da descarga clínica e uma avaliação de Acompanhamento Final.

[00262] A triagem foi usada para estabelecer a elegibilidade do sujeito e características de Linha de Base para cada sujeito. A seguinte informação foi coletada: revisão dos critérios de inclusão/exclusão; histórico médico/cirúrgico relevante e condições médicas correntes (fatores de predisposição que possam afetar a função pulmonar (por exemplo, infecção pulmonar anterior, COPD brando a moderado, asma, histórico do hábito de fumar, tosse crônica, *etc*); demografia; exame físico; teste de álcool na urina, triagem de fármaco, teste de cotinina; sinais vitais; ECG de 12 derivações; testes de laboratório (hematologia, química, coagulação, teste de gravidez (apenas mulheres)); e AEs desde a assinatura do ICF Medicamentos Concomitante (4 semanas anteriores).

[00263] O período de tratamento foi de 5 dias em duração. Os sujeitos que atingiram os critérios de inclusão e não atingiram os critérios de exclusão receberam a sua primeira dose do artigo de teste. As seguintes avaliações foram feitas: Sinais vitais; AEs; Tratamentos concomitantes; e Administração do artigo de teste e responsabilidade.

[00264] Durante a Fase de Tratamento Intravenoso (Artigo de Teste), as infusões do Composto 1 foram administradas continuamente em aproximadamente 30 minutos (pelo menos 30 minutos e não mais do que 45 minutos) de acordo com a tabela na Tabela 1-3 abaixo. As infusões de tigeciclina foram administradas continuamente em aproximadamente 30 minutos (pelo menos 30 minutos e não mais do que 45 minutos) de acordo com a tabela na Tabela 1-4. Todos os tempos de início e parada de infusão e submissão (liberação de $\geq 90\%$ da dose) foram registrados em documentos fonte e no eCRF.

Tabela 1-1. Regime de Tratamento para o Composto 1 IV

Tempo ^a	Dose ^b
t = 0 h	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS
t = 12 h	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS
t = 24 h	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS
t = 48 h	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS
t = 72 h	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS

t = tempo; NS = solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9%) para injeção

^a O tempo de começo do início da primeira infusão foi designado tempo 0 (t = 0 h). As infusões subsequentes foram administradas dentro \pm 1 hora dos tempos de infusão alvo listados.

^b Todas as infusões de 100 mL do Composto 1 foram administradas continuamente em 30 min (pelo menos 30 min e não mais do que 45 min).

Tabela 1-2. Regime de Tratamento para Tigeciclina IV

Tempo ^a	Dose ^b
t = 0 h	tigeciclina 100 mg em 100 mL de NS
t = 12 h	tigeciclina 50 mg em 100 mL de NS
t = 24 h	tigeciclina 50 mg em 100 mL de NS
t = 36 h	tigeciclina 50 mg em 100 mL de NS
t = 48 h	tigeciclina 50 mg em 100 mL de NS
t = 60 h	tigeciclina 50 mg em 100 mL de NS
t = 72 h	tigeciclina 50 mg em 100 mL de NS

t = tempo; NS = solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9%) para injeção.

^a O tempo de começo do início da primeira infusão foi designado tempo 0 (t = 0h). As infusões subsequentes foram administradas dentro \pm 1 hora dos tempos de infusão alvo listados.

^b Todas as infusões de 100 mL de tigeciclina foram administradas continuamente em 30 min (pelo menos 30 min e não mais do que 45 min).

[00265] Durante a Fase de Acompanhamento, os sujeitos foram avaliados em 2 visitas depois da conclusão do tratamento: nas Visitas da Conclusão do Estudo no Dia 5 e em uma Avaliação de Acompanhamento Final no Estudo Dias 11 a 18 (de 7 a 14 dias depois da última dose do artigo de teste do sujeito). A Avaliação de Acompanhamento Final foi conduzida pelo contato telefônico a menos que um exame fosse necessário para avaliar AEs ou anormalidades observadas na Conclusão do Estudo.

[00266] Para a injeção IV, o Composto 1 foi suprido como 100 mg (mais 4% de transbordamento) estéril, pó liofilizado para a reconstituição embalado em um frasco de vidro claro com uma tampa de borracha e sobresselo de alumínio. Os excipientes incluem contraíon do ácido de tosilato, sacarose, ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH. Cada frasco foi reconstituído em uma solução clara pela adição de 5 mL de Água Estéril para Injeção. O frasco foi suavemente oscilado para garantir a dissolução completa antes do uso. Agitação excessiva foi evitada para prevenir a

espumação. Os frascos reconstituídos foram usados imediatamente para preparar a solução de infusão. A solução de infusão foi preparada retirando-se 5 mL de solução reconstituída do frasco e lentamente injetando dentro de uma bolsa de infusão de solução salina normal (NS) para injeção (cloreto de sódio a 0,9%). A solução de infusão preparada foi usada dentro de 8 h ou armazenada em até 24 h de 2°C a 8°C (35,6°F a 46,4°F). A solução de infusão de 100 mL foi administrada na temperatura ambiente continuamente em 30 minutos (pelo menos 30 minutos e não mais do que 45 minutos).

[00267] O Composto 1 reconstituído foi injetado como 100 mg q12h IV para as primeiras 2 doses seguidas por 100 mg q24h IV (começando 24 h depois da primeira dose) por 2 a 3 doses. O tratamento total consistiu em 5 doses, e uma duração de 5 dias.

[00268] O artigo de teste comparador Tigeciclina foi injetado como 100 mg IV primeira dose seguida por 50 mg q12h IV por 6 doses. O tratamento total consistiu em 7 doses, para uma duração de 5 dias.

Segurança

[00269] Qualquer sujeito que recebeu pelo menos 1 dose do artigo de teste foi incluído na avaliação quanto à segurança. A segurança foi avaliada pelas seguintes medidas: Exames físicos; AEs e SAEs; Sinais vitais; avaliações de laboratório (As amostras de sangue para hematologia, química, e coagulação (apenas tempo de protrombina)); ECG; e avaliações de gravidez.

Análise de Dados

[00270] Todas as análises de dados para este estudo estão de acordo com a International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH-E9) e os documentos e padrões de orientação do patrocinador. As análises estatísticas foram realizadas usando Software de Análise Estatística (SAS).

a) Populações de Análise

[00271] As populações de sujeito foram definidas para as várias

análises de PKs e segurança, como segue:

- A população PK consistiu em todos os sujeitos que receberam artigo de teste e tiveram pelo menos 1 parâmetro PK avaliável.

[00272] • A população de Segurança consistiu em todos os sujeitos que receberam pelo menos 1 dose do artigo de teste.

b) Demografia do Sujeito e Características de Linha de Base

[00273] As estatísticas descritivas, pelo ramo de tratamento, foram providas para o seguinte: Disposição do sujeito (artigo de teste completado, descontinuou o artigo de teste por razão de descontinuação, estudo completado, descontinuou o estudo por razões de descontinuação); Desvios de protocolo; Históricos médicos e condições médicas contínuas.

[00274] As variáveis demográficas e médicas da Linha de Base foram analisadas usando um teste exato de Fisher de 2 lados (para variáveis categóricas) ou um teste da Soma de Pontos de Wilcoxon de 2 lados (para as variáveis ordinárias e contínuas).

c) Medidas de Resultado de Segurança

[00275] As variáveis de segurança incluem a razão incidente de AEs, mudança nos sinais vitais, parâmetros ECG, e resultados de teste de laboratório obtido durante o curso do estudo. Os sujeitos foram analisados de acordo com o tratamento que de fato receberam.

d) PK

[00276] Todos os sujeitos que completaram com dados de parâmetro plasmático PK avaliáveis foram incluídos na análise de dados PK. Os seguintes parâmetros do Composto 1 e tigeciclina PK plasmática foram determinados:

- A área sob a curva (AUC) do tempo 0 a 24 horas depois da dosagem (AUC_{0-24}) para o Composto 1, e a AUC do tempo de 0 a 12 horas depois da dosagem (AUC_{0-12}) para tigeciclina,

- Concentração plasmática máxima (C_{max}),

- Tempo para concentração plasmática máxima (T_{max}) e
- Meia-vida de eliminação terminal ($T_{1/2}$) associada com a

inclinação terminal da curva da concentração semilogarítmica-tempo.

[00277] Todas as concentrações de biofluido foram expressas em ng/mL. Todas as concentrações abaixo do limite de quantificação (BLQ) ou dados perdidos foram rotulados como tal na listagem de dados de concentração. As concentrações BLQ foram tratadas como zero nas estatísticas resumidas apenas para os dados de concentração. Elas não foram consideradas para o cálculo de Parâmetros PK (com a exceção das amostras de pré-dose). Os parâmetros PK foram determinados usando método(s) não compartimental(is) usando WinNonlin Pro.

[00278] O objetivo primário do estudo foi avaliar a concentração do Composto 1 no pulmão ELF e AC (principalmente AM). A concentração do Composto 1 e tigeciclina no pulmão ELF e AC foi calculada como área sob a curva (concentração/tempo) no fluido pulmonar epitelial (AUC_{ELF})/ área sob a curva (concentração/tempo) no plasma (AUC_{plasma}) e área sob a curva (concentração/tempo) nas células aveolares (AUC_{AC})/ AUC_{plasma} , respectivamente. Estas foram obtidas dos cálculos de parâmetro de PK plasmática acima (AUC_{0-24} e AUC_{0-12}). A informação de concentração de tigeciclina serviu como uma validação interna para propósito de sensibilidade de ensaio.

[00279] Para determinar os parâmetros AUC_{ELF} para o Composto 1 e tigeciclina, os seus dados de concentração foram usados derivando-se das concentrações de BAL correspondentes. A concentração do Composto 1 ou tigeciclina no pulmão ELF (C_{ELF}) foi calculada como: $C_{ELF} = C_{BAL} * (V_{BAL}/V_{ELF})$, onde C_{BAL} é a concentração no fluido de BAL, V_{BAL} é o volume do fluido de BAL aspirado, e V_{ELF} é o volume de ELF pulmonar.

[00280] O volume do ELF pulmonar dentro do fluido da BAL foi estimado por ($ureia_{BAL}/ureia_{plasma}$), onde $ureia_{BAL}$ e $ureia_{plasma}$ representaram as

concentrações de ureia no fluido da BAL e plasma, respectivamente.

[00281] Os dados de concentração do Composto 1 e tigeciclina de ELF, AC, e AM foram apresentados em uma lista. AUC_{ELF} e AUC_{AC} foram determinadas a partir dos dados da concentração pulmonar reunidos e foram resumidos pelo grupo de tratamento. Para o grupo do Composto 1 houve pelo menos 6 concentrações de ELF e AC para cada um dos 7 pontos de tempo das 24 horas de intervalo de dosagem. Para o grupo da tigeciclina houve 5 concentrações de ELF e AC para cada um dos 4 pontos de tempo das 12 horas de intervalo de dosagem.

[00282] A concentração calculada do Composto 1 e tigeciclina no pulmão ELF e AC como as razões de AUC_{ELF}/AUC_{plasma} e AUC_{AC}/AUC_{plasma} , foram resumidas pelo grupo de tratamento. BALX foi avaliado separadamente e em uma maneira idêntica. O impacto de “BALX” na interpretação da PK do Composto 1 e tigeciclina foi avaliado.

Amostras PK para o Composto 1 ou Tigeciclina

[00283] As janelas permitidas para a coleta de amostra PK foram como segue:

Tempo programado para coleta de sangue PK relativo à dose do artigo de teste	Janela
Pré-dose	dentro de 10 min antes da administração do artigo de teste
0,5 a 1 h	± 2 min
1,5 h a 6 h	± 5 min
8 h a 24 h	± 15 min
Amostra coletada no tempo programado de broncoscopia	± 3 min da segunda instilação de BAL
Broncoscopia - coleta de BAL e AC	Janela
tempo programado	± 15 min
Amostra de sangue para testar ureia plasmática	Janela
Amostra coletada no tempo programado de broncoscopia	± 3 min da segunda instilação de BAL

[00284] Para a coleta e processamento de sangue PK, todas as amostras de sangue foram recolhidas pela venipuntura direta ou uma cânula de permanência inserida em uma veia do antebraço (no braço contralateral em relação aos sítios de infusão) nos pontos de tempo especificados no Fluxograma do estudo. A amostra de sangue para PK coletada no tempo

programado de broncoscopia foi obtida no tempo da segunda instilação de BAL (± 3 minutos) do braço contralateral em relação aos sítios de infusão.

[00285] As amostras de sangue foram coletadas em tubos de 4 mL rotulados contendo heparina sódica. Imediatamente depois a amostra ter sido coletada, o tube foi suavemente invertido de 5 a 8 vezes para misturar completamente o anticoagulante e depois colocado em pé em um criobloco ou estante de tubo de teste circundada por gelo até a centrifugação. As amostras foram centrifugadas a $1500 \times g$ (gravidade) durante 10 minutos em aproximadamente 4°C dentro de 30 minutos da coleta. O plasma resultante foi dividido em 2 alíquotas iguais, colocado em criofrascos individuais, e imediatamente congelado a -70°C ou mais frio dentro de 1 hora da coleta. Os tubos foram mantidos congelados a -70°C ou mais frio aguardando envio para o laboratório bioanalítico.

[00286] Para a coleta e manuseio das amostras BAL e AC, uma broncoscopia pulmonar foi realizada em cada sujeito seguindo a última administração do artigo de teste nos pontos de tempo especificados no Fluxograma do estudo. Os sujeitos foram continuamente monitorados durante a broncoscopia. A pressão sanguínea, frequência cardíaca, e taxa respiratória foram registradas exatamente antes (dentro de 30 minutos) do tempo programado para o procedimento de broncoscopia, 30 minutos depois, e 60 minutos depois do tempo programado para o procedimento de broncoscopia. Lidocaína tópica, solução a 4% para a orofaringe, e solução a 2% para a nasofaringe, foram aplicadas às vias aéreas superiores para preparar os sujeitos para a broncoscopia. Se necessário, uma solução de lidocaína a 1% foi usada nas vias aéreas inferiores. Um broncoscópio de fibra óptica foi inserido dentro do lóbulo central do pulmão direito. Quatro alíquotas de 50 mL de solução salina a 0,9% estéril foram instiladas no lóbulo direito e imediatamente aspiradas, e colocadas em gelo. Os primeiros 50 mL instilados (a fração de BALX) foi coletada (2 alíquotas de 4 mL), imediatamente

colocadas em gelo, o volume registrado, armazenadas, preparadas, e analisadas separadamente das instilações subsequentes. O aspirado da segunda até a quarta instilações foi coletado imediatamente, colocado em gelo, e o volume registrado. Os aspirados combinados (segundo até quarto), uma vez reunidos, representaram a fração de BAL.

[00287] Uma alíquota de BAL foi removida e usada para determinar a contagem de célula e composição celular diferencial. A fração de macrófagos pulmonares foi determinada durante a contagem e diferenciação celulares. Uma alíquota dos sobrenadantes de BALX e BAL foi reservada para um ensaio de ureia. O sobrenadante remanescente foi centrifugado imediatamente a $400 \times g$ por 5 minutos em uma centrífuga refrigerada. O sobrenadante, fracionado em alíquotas de 5 mL, e o grânulo celular foram imediatamente congelados a -70°C ou mais frio até a análise. A fração de BALX foi analisada em uma maneira similar, com a exceção de que o grânulo celular não foi avaliado ou ensaiado.

[00288] Para o ensaio de ureia em fluido da BAL e plasma, uma amostra de sangue para determinar a concentração de ureia foi obtida no tempo da segunda instilação de BAL (± 3 minutos). As amostras de sangue para ureia foram recolhidas pela venipuntura direta ou uma cânula de permanência inserida em um veia do antebraço (no braço contralateral em relação aos sítios de infusão). O plasma foi preparado da amostra de sangue para ureia da mesma maneira como as amostras de plasma para a análise de PK.

[00289] As amostras de plasma, amostras do sobrenadante do BAL e amostras do sobrenadante de BALX foram analisadas quanto à concentração de ureia pelo laboratório bioanalítico.

[00290] Depois que todas as amostras de PK de um único sujeito foram coletadas e congeladas a -70°C ou mais frio, as amostras primárias de cada ponto de tempo foram agrupadas juntas com as amostras primárias

correspondentes de outros sujeitos e foram cuidadosamente embaladas e enviadas congeladas a -70°C ou mais frio para o laboratório bioanalítico designado pela pessoa responsável. As amostras foram enviadas com gelo seco suficiente para permanecerem congeladas durante o trânsito noturno. Para cada sujeito e ponto de tempo, as alíquotas armazenadas remanescentes foram retidas no local a -70°C ou mais frio até liberadas ou requisitadas pela pessoa responsável.

[00291] O laboratório bioanalítico ensaiou as amostras para o Composto 1 ou tigeciclina usando um método de cromatografia líquida/espectrometria de massa em tandem (LC/MS/MS) específico, sensível, e validado aprovado pela pessoa responsável.

[00292] Para determinar o volume e concentrações de ELF do Composto 1 ou Tigeciclina em ELF, a ureia medida no sobrenadante BALX e BAL e no plasma foi usada para calcular o volume de ELF usando o método da diluição de ureia convencional. O volume de ELF foi determinado pela seguinte equação:

$$V_{\text{ELF}} = V_{\text{BAL}} * (\text{ureia}_{\text{BAL}}/\text{ureia}_{\text{plasma}}),$$
 onde V_{ELF} = volume de ELF na Amostra de BAL, V_{BAL} = volume de fluido aspirado da BAL, $\text{ureia}_{\text{BAL}}$ = concentração de ureia em sobrenadante de BAL, e $\text{ureia}_{\text{plasma}}$ = concentração de ureia no plasma.

[00293] A concentração do Composto 1 ou tigeciclina em ELF (C_{ELF}) foi calculada como:

$$C_{\text{ELF}} = C_{\text{BAL}} * (V_{\text{BAL}}/V_{\text{ELF}}),$$
 onde C_{ELF} = concentração do Composto 1 ou tigeciclina em ELF, C_{BAL} = concentração medida do Composto 1 ou tigeciclina em sobrenadante de BAL, V_{ELF} = volume de ELF na Amostra de BAL, e V_{BAL} = volume de fluido aspirado da BAL.

[00294] Para determinar o volume e concentração AC do Composto 1 ou Tigeciclina em AC e AM, o volume de AC coletado na suspensão de grânulo celular de BAL foi determinado a partir da contagem de célula do

fluido da BAL. O volume de células foi calculado pela multiplicação das contagens de célula em ELF com o volume conhecido de ACs. O volume de células foi determinado multiplicando-se a contagem de célula com o volume médio de célula macrofágica de $2,42 \mu\text{L}/10^6$ células.

[00295] A concentração medida do Composto 1 ou tigeciclina em AC (C_{AC}) foi determinada pela seguinte equação:

$C_{AC} = (C_{\text{suspensão de grânulo}}/V_{AC})$, onde $C_{\text{suspensão de grânulo}}$ é a concentração do Composto 1 ou tigeciclina em 1 mL de suspensão de célula e V_{AC} é o volume de AC em 1 mL de suspensão de célula.

[00296] A concentração medida do Composto 1 ou tigeciclina em AMs (C_{AM}) foi derivado de C_{AC} ajustando-se para a porcentagem de macrófagos e monócitos na AC como determinado por uma contagem de célula diferencial do fluido da BAL.

[00297] A FIG. 1 mostra o resultado da concentração média do Composto 1 vs. perfil de tempo na AC, plasma, e ELF. Está evidente que a concentração média do Composto 1 na AC (principalmente AM) é de pelo menos uma ordem de magnitude mais alta (cerca de 25 vezes) do que aquela no plasma, enquanto que a concentração média do Composto 1 em ELF é de pelo menos cerca de 40% mais alta do que no plasma. Ver as tabelas.

Tempo de amostragem	ELF para Plasma (Média, SD)	AM para Plasma (Média, SD)
0,5 hora ^a	$0,95 \pm 0,56$	$8,12 \pm 5,95$
1 hora ^a	$2,72 \pm 1,26$	$13,85 \pm 7,38$
2 horas ^b	$1,50 \pm 0,61$	$12,29 \pm 6,57$
4 horas ^a	$1,79 \pm 0,49$	$34,72 \pm 15,14$
8 horas ^a	$1,07 \pm 0,45$	$23,12 \pm 11,17$
12 horas ^a	$1,44 \pm 0,57$	$28,97 \pm 8,78$
24 horas ^a	$1,65 \pm 0,86$	$40,33 \pm 10,29$

^a 6 concentrações relatadas de plasma, ELF, e AM neste tempo de amostragem

^b 5 concentrações de amostras de plasma, ELF, e AM neste tempo de amostragem

O Composto 1 Demonstrou Fluido de revestimento epitelial (ELF) e Concentrações de Célula Alveolar (AC) mais altos

	Plasma	ELF	Razão ELF:Plasma	AC	Razão AC:Plasma
	($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)		($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	
AUC _{média}	11,73	17,23	1,47	302,5	25,8
AUC _{mediana}	11,80	16,74	1,42	292,3	24,8

AUC_{média} = Área-sob-a-curva com base na concentração média em cada tempo de amostragem de BAL

$AUC_{mediana}$ = Área-sob-a-curva com base na concentração mediana em cada tempo de amostragem de BAL

[00298] Estes dados fornecem informação importante sobre o curso de tempo e magnitude de concentrações extracelulares e intracelulares do Composto 1 no pulmão. A administração intravenosa do Composto 1 a 100 mg como uma infusão de 30 minutos produziu concentrações que foram mais altas no fluído de revestimento epitelial (ELF) e célula alveolar (AC, incluindo AM) do que as concentrações plasmáticas simultâneas por todo o período de 24 horas depois de cinco doses. A atividade *in vitro* contra patógenos comuns típicos e atípicos e as concentrações de ELF e AC / AM prolongadas por 24 horas sugerem que o Composto 1 pode ser um agente antibactericida útil para o tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório inferior causadas pelos patógenos suscetíveis.

Monitoramento de Segurança

[00299] Um AE é qualquer evento adverso, indesejado, ou não planejado na forma de sinais, sintomas, doença, ou observações de laboratório ou fisiológicos ocorrendo em uma pessoa administrada com um artigo de teste ou em um estudo clínico. O evento não precisa estar causalmente relacionado com o artigo de teste ou estudo clínico. Um AE inclui, mas não é limitado ao seguinte: qualquer piora clinicamente significativa de uma condição preexistente; um AE ocorrendo de dose excessiva de um artigo de teste, seja accidental ou intencional (dose excessiva é uma dose maior do que aquela especificada no protocolo); um AE ocorrendo de abuso (por exemplo, uso por razões não clínicas) de um artigo de teste; e um AE que foi associado com a descontinuação do uso de um artigo de teste.

[00300] Um SAE é um AE que: resulta em morte; é potencialmente letal; requer hospitalização ou prolongação de uma hospitalização vigente; resulta em uma deficiência ou incapacidade persistentes ou significantes; resulta em uma anomalia congênita ou defeito de nascimento; ou adicionalmente, eventos médicos importantes que podem não resultar em morte, ser potencialmente letal, ou requerer hospitalização podem ser

considerados SAEs quando, com base no julgamento médico apropriado, eles podem comprometer o sujeito e podem requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir 1 das consequências listadas nesta definição. Os exemplos de tais eventos incluem broncoespasmo alérgico requerendo tratamento intensivo em uma sala de emergências ou em casa, discrasias sanguíneas ou convulsões que não resultam em hospitalização, ou desenvolvimento de dependência do fármaco ou abuso do fármaco.

[00301] Se houve qualquer dúvida a cerca de se a informação constitui um SAE, a informação foi tratada como um SAE.

[00302] Um AE relacionado com o protocolo é um AE ocorrendo durante um estudo clínico que não está relacionado com o artigo de teste, mas é considerado pelo pesquisador ou o Monitor Médico (ou encarregado) estar relacionada com as condições de pesquisa, isto é, relacionada com o fato de que um sujeito estar participando no estudo. Por exemplo, um AE relacionado com o protocolo pode ser um evento indesejado relacionado com um procedimento médico requerido pelo protocolo.

[00303] Exemplo 2 Efeito do alimento na biodisponibilidade de Omadaciclina em voluntários saudáveis

[00304] O Composto 1 (9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina) é um antibiótico de aminometilciclina de primeira classe que é caracterizado pela atividade antimicrobiana *in vitro* melhorada (Honeyman *et al*, *Antimicrob Agents Chemother*. 59: 7044-7053, 2015).

[00305] Estudos de Fase 3 concluídos com o Composto 1 como monoterapia oral e intravenosa (IV) em pacientes com infecção de pele e estrutura da pele bacteriana aguda (ABSSSI). Durante o processo de desenvolvimento, as formulações orais do Composto 1 evoluíram de base livre em uma cápsula através de uma série de tabletes e formulações salinas de modo a otimizar a biodisponibilidade oral enquanto melhora a tolerabilidade. A formulação de tablete da fase 3 corrente é o sal de tosilato

do Composto 1, que foi mostrado ter uma biodisponibilidade absoluta de 34,5% quando administrado sob condições de jejum. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a biodisponibilidade relativa de uma dose oral única de 300 mg do Composto 1 (administrada como a formulação de tablete da fase 3) em várias vezes depois do consumo de alimento em Sujeitos Adultos Saudáveis.

[00306] O resultado deste estudo mostrou que o consumo de alimento tem um efeito sob a biodisponibilidade oral de uma dose única de 300 mg do Composto 1.

[00307] Em sumário, o estudo foi um estudo de fase 1, randomizado, rótulo aberto 4 períodos, cruzado. Antes da dosagem no Dia 1 do Período 1, os sujeitos foram randomizados para uma de quatro sequências de tratamento (ver a Tabela 2-1). No Dia 1 de cada período, os sujeitos receberam uma dose oral única de 300 mg do Composto 1 (2 × 150 mg tabletes) em vários tempos depois do consumo de alimento. Houve um período de *washout* de pelo menos 5 dias entre cada período de dosagem. Uma conclusão final da visita de estudo ocorreu de 6 a 10 dias depois da última dose do Composto 1.

Tabela 2-1 Sequências de Tratamento

Sequência	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
ADBC	A	D	B	C
BACD	B	A	C	D
CBDA	C	B	D	A
DCAB	D	C	A	B

[00308] A: os sujeitos jejuaram durante a noite (nenhum alimento ou bebida exceto quanto à água durante pelo menos 6 horas antes da dosagem); uma refeição de alta gordura padrão (não láctea) foi servida 3 horas depois da dosagem

[00309] B: uma refeição de alta gordura padrão (não láctea) completada em 4 horas antes da dosagem

[00310] C: uma refeição de alta gordura padrão (não láctea) completada em 2 horas antes da dosagem

[00311] D: uma refeição de alta gordura padrão incluindo laticínios

completada em 2 horas antes da dosagem

[00312] A refeição de alta gordura (aproximadamente 50% do teor calórico total da refeição) e alta caloria (aproximadamente 800 a 1000 calorias) seguiu as orientações guias da Food and Drugs Administration, e proveu aproximadamente 150, 250, e 500 a 600 calorias de proteína, carboidrato, e gordura, respectivamente (FDA Guidance, 2002). Estas refeições tiveram que ser consumidas dentro de 20 minutos. A administração de dose para os tratamentos B, C, e D foi fundamentada fora do tempo final da refeição. Durante todos os 4 períodos de tratamento, os sujeitos não receberam nenhum alimento ou bebida exceto água durante pelo menos 3 horas depois da dosagem e nenhum produto lácteo, antiácidos ou multivitamínicos por 4 horas depois da dosagem.

[00313] Um total de 32 sujeitos foram alistados e dosados em pelo menos um período de tratamento. A idade média global foi de 32,3 anos, com uma faixa de 21 a 50 anos; 47% foram do sexo masculino (Tabela 2-2). Um sujeito foi descontinuado do estudo por causa de uma triagem positiva para álcool na linha de base do Período 3 e não recebeu os Tratamentos A e D. Um sujeito requisitou retirada e não recebeu os Tratamentos B e C. Os dados de PK foram disponíveis para os 31 sujeitos para cada condição de tratamento.

Tabela 2-2 Faixa Demográfica da Linha de Base

	Sujeitos (n = 32)
Idade, anos ^a	32,2 (8,0)
Faixa de idade, anos	21-50
Sexo Masculino, n (%)	15 (46,9)
Raça, n (%)	
branca	24 (75)
negra / afroamericana	8 (25)
hispânica / latina	12 (37,5)
Altura, cm ^a	168,0 (9,5)
Peso, kg ^a	71,5 (13,4)
BMI (índice de Massa Corporal), kg/m ² ^a	25,2 (3,2)

^a médio (Divisão Padrão)

[00314] As amostras de sangue para as avaliações de farmacocinética (PK) do Composto 1 foram coletadas antes da dosagem (pré-dose) e em 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, e 24 horas depois da dosagem em cada

período. Os parâmetros PK incluem: Área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) do tempo 0 a 24 horas depois da dosagem (AUC_{0-24}); AUC do tempo 0 até a última concentração quantificável (AUC_{0-t}); AUC tempo 0 extrapolou até infinito (AUC_{0-inf}); Concentração plasmática observada máxima (pico) (C_{max}); Tempo para atingir uma C_{max} (T_{max}); Meia-vida de eliminação terminal ($T_{1/2}$); constante da razão de fase terminal (λ_z).

[00315] A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas pelos: Eventos Adversos (AEs); medições do sinal vital em pontos de tempo múltiplos dentro de 24 horas após a dose em cada período de tratamento; e testes clínicos de laboratório 24 horas após a dose em cada período de tratamento.

[00316] Para a análise estatística, os parâmetros PK individuais para o Composto 1 foram resumidos com estatísticas descritivas. As médias geométricas foram determinadas para AUC e C_{max} . Os parâmetros PK foram avaliados usando a análise não compartimental usando Phoenix® WinNonlin® (Pharsight Corp, St. Louis, Missouri), Versão 6.2.1. Intervalos de confiança (CI) para tratamentos de teste (estados alimentados: Tratamentos B, C, e D) comparado com o tratamento de referência (estado jejuado: Tratamento A) foram construídos para AUC_{0-24} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , e C_{max} . A ausência do efeito do alimento foi concluída se a CI de 90% para as razões do teste para referência (B/A, C/A, ou D/A) de médias geométricas estivesse contida dentro do intervalo de critério de 80% a 125% para AUC_{0-24} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , e C_{max} . Para T_{max} , o teste de sinais de Wilcoxon foi realizado. $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

[00317] Um modelo de efeito misto linear com a condição, sequência, e período de tratamento como efeitos fixos e sujeito abrigado dentro da sequência como um efeito aleatório foi ajustado para os parâmetros PK naturais transformados em log para a estimativa de efeitos e 90% de intervalos de confiança (CIs) para os estados alimentados comparado com o estado jejuado.

Tabela 2-3 Parâmetros de KP Plasmáticos para o Composto 1 depois de uma Dose Oral Única de 300 mg

Parâmetro	Média (Coeficiente de Variação)			
	Tratamento A N = 31	Tratamento B N = 31	Tratamento C N = 31	Tratamento D N = 31
AUC ₀₋₂₄ , mcg*h/mL	7,2 (28,1)	6,1 (26,3)	4,2 (23,4)	2,8 (44,3)
AUC _{0-t} , mcg*h/mL	7,2 (28,1)	6,1 (26,3)	4,2 (23,4)	2,8 (44,3)
AUC _{0-inf} , mcg*h/mL	10,2 (27,0) ^b	8,8 (25,0)	6,0 (25,4)	4,0 (44,1)
C _{max} , mcg/mL	0,6 (25,3)	0,6 (25,0)	0,4 (22,4)	0,3 (42,6)
T _{max} , h ^a	2,5 (1,5; 4,1)	2,9 (1,0; 6,9)	2,9 (1,0; 6,0)	2,9 (1,0; 6,0)
T _{1/2} , h	13,8 (10,3) ^b	13,6 (12,7)	13,6 (12,2)	13,5 (14,7)

[00318] A análise de PK mostrou que, para os 31 sujeitos incluídos na análise PK, jejuados AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, e AUC₀₋₂₄ foram 10,2, 7,2, e 7,2 mcg*h/mL, respectivamente, e C_{max} foi 0,6 mcg/mL. Através de todos os períodos de tratamento, a média T_{1/2} variou de 13,5 a 13,8 horas, e mediano T_{max} variou de 2,5 a 2,9 horas. Nenhum evento adverso relacionado com o tratamento ou mudanças clinicamente relevantes nos valores de laboratório, ou sinais vitais ocorreram. Ver a Tabela 2-3.

[00319] Uma redução significativa na exposição sistêmica à omadaciclina foi observada para todos os três tratamentos (Tratamentos B, C, e D) vs. Tratamento A (FIG. 1 e Tabela 2-4).

Tabela 2-4. Efeito do alimento nos parâmetros de PK plasmáticos do Composto 1 (N = 31)

Parâmetro	Tratamento	Média LS Geométrica	Comparação de Tratamento	Razão de Média LS Geométrica (%)	90% CI da Razão (%)
AUC ₀₋₂₄ , mcg*h/mL	A	7,4			
	B	6,2	B/A	83,4	74,9; 92,7
	C	4,3	C/A	57,7	51,9; 64,2
	D	2,8	D/A	37,3	33,6; 41,5
AUC _{0-t} , mcg*h/mL	A	7,4			
	B	6,2	B/A	83,3	74,9 ; 92,7
	C	4,3	C/A	57,7	51,9 ; 64,1
	D	2,8	D/A	37,9	33,5 ; 41,4
AUC _{0-inf} , mcg*h/mL	A	10,6			
	B	9,0	B/A	84,7	75,8; 94,6
	C	6,2	C/A	58,4	52,3; 65,3
	D	4,0	D/A	37,9	34,0; 42,3
C _{max} , mcg/mL	A	0,66			
	B	0,56	B/A	84,5	75,9; 94,1
	C	0,39	C/A	60,1	54,0; 66,9
	D	0,27	D/A	40,7	36,5; 45,2

[00320] N = 30, uma fase monoexponencial terminal não seria

identificada para um sujeito

CI = intervalo de confiança; LS, quadrados mínimos

[00321] O efeito do alimento foi mais pronunciado quando uma refeição com o teor alto de gordura foi consumida mais próxima da dosagem e quando o produto lácteo foi incluído na refeição. Comparado com uma dose em jejum, a exposição ao Composto 1 (C_{\max} e AUC) foi reduzida em 15% a 17% para uma refeição não láctea 4 horas antes da dosagem; reduzida em 40% a 42% para uma refeição não láctea 2 horas antes da dosagem; e reduzida em 59% a 63% para uma refeição láctea 2 horas antes da dosagem. A variabilidade entre sujeito em exposição sistêmica à omadaciclina foi similar para os tratamentos A, B e C (CV 22,4 a 29,2%) para C_{\max} e AUC. Ao contrário, para o tratamento D o CV foi de 42,6 a 44,4% para estes parâmetros.

[00322] Concernente à segurança e tolerabilidade, dois sujeitos experienciaram AEs emergentes do tratamento (uma náusea relatada, uma sonolência relatada); ambos eventos foram de intensidade branda e considerados não relacionados ao fármaco de estudo. Nenhum sujeito descontinuou o estudo por causa de um AE, e nenhum sujeito experienciou um AE sério (SAE). Um leve aumento a partir da linha de base na frequência cardíaca (mediano 8 a 10 bpm em 4 a 6 horas após a dose) foi observado para o tratamento A (isto é, o grupo com a mais alta exposição à omadaciclina). Em todos os outros grupos de tratamento, a mudança mediana a partir da linha de base na frequência cardíaca foi ≤ 3 bpm em todos os pontos de tempo medidos. Nenhuma mudança notável na pressão sanguínea foi observada. Não houve nenhuma mudança clinicamente significativa nos testes clínicos de laboratório.

[00323] Os resultados mostraram que uma dose oral única do Composto 1 foi bem tolerada. A administração de uma dose de 300 mg dentro de 2 a 4 horas do alimento reduziu a biodisponibilidade comparada com o

estado jejuado. Assim preferivelmente, uma vez ao dia o Composto oral 1 deve ser administrado pelo menos 6 horas a seguir de uma refeição.

[00324] Exemplo 3 Um Estudo de Fase 3 Randomizado, Duplo Cego, de Centro Múltiplo para Comparar a Segurança e Eficácia do Composto 1 IV/PO com a Moxifloxacina IV/PO para tratar Sujeitos Adultos com Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP)

[00325] Este estudo avalia a segurança e eficácia de Composto 1 intravenoso (IV) e oral (po) quando comparado com a moxifloxacina IV e po no tratamento de adultos com CABP.

[00326] Mais especificamente, o objetivo primário deste estudo é demonstrar que o Composto 1 100 mg IV a cada 12 horas (q12h) por 2 doses, seguidas por 100 mg IV/300 mg po uma vez a cada 24 horas (q24h) não é inferior à moxifloxacina 400 mg IV/po q24h no tratamento de adultos com CABP. Os objetivos secundários são: avaliar a segurança do Composto 1 no tratamento de sujeitos adultos com CABP na população de segurança; avaliar a Resposta Clínica de acordo com o patógeno causativo identificado; e para avaliar as farmacocinéticas (PK) do Composto 1 em sujeitos adultos com CABP.

[00327] De acordo com o planejamento de estudo, um estudo randomizado (1:1), controlado por comparador ativo, duplo cego, de Fase 3 foi conduzido para comparar o Composto 1 e moxifloxacina no tratamento de adultos com CABP (Time de Pesquisa de Efeitos da Pneumonia [PORT] Classes de Risco II, III, ou IV). O Cálculo da Classe de Risco PORT foi adaptado de Fine *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 336: 243-250, 1997 (incorporada por referência). Cerca de 750 pacientes foram alistados. Tanto a fase IV quanto a po do estudo foram duplo cego. O alistamento de sujeitos com a doença caracterizados como Risco PORT Classe II foram limitados a não mais do que 15% dos sujeitos randomizados. O alistamento de sujeitos que receberam uma dose única de um antibiótico de longa ação permitido dentro das 72 horas

antes da primeira dose do artigo de teste foram limitados a não mais do que 25% dos sujeitos randomizados. Os sujeitos alistados participaram no estudo durante aproximadamente 30 dias.

[00328] O estudo consiste em 3 fases: Triagem, Tratamento Duplo Cego, e Acompanhamento. As avaliações de triagem, com a exceção da coleta da amostra de cultura de sangue e confirmação radiográfica de pneumonia, foram completadas dentro das 24 horas antes da randomização. A coleta da amostra de cultura de sangue e a confirmação radiográfica de pneumonia foram completadas dentro das 24 horas antes da primeira dose do artigo de teste. Seguindo a triagem, os sujeitos elegíveis que atingiram os critérios de inclusão, e não atingiram os critérios de exclusão foram aleatoriamente designados a um grupo de tratamento para receber de 7 a 14 dias de tratamento com Composto 1 ou moxifloxacina. Os sujeitos randomizados receberam a sua primeira dose do artigo de teste dentro de 4 horas depois da randomização.

[00329] O fármaco comparador para este estudo é selecionado para ser moxifloxacina (400 mg q24h IV com a opção de transição para 400 mg po q24h), dada a ampla aceitação da monoterapia com fluoroquinolona como uma opção segura, de primeira linha para tratar sujeitos com CABP. A moxifloxacina fornece um amplo espectro de atividades contra patógenos respiratórios que são os agentes causativos de CABP, incluindo patógenos típicos (por exemplo, *Streptococcus pneumoniae*) e atípicos (por exemplo, *Legionella*, *Chlamydophila*, e *Mycoplasma* spp.), com um espectro similar de atividade àquela do Composto 1. Igual ao Composto 1, a moxifloxacina tem opções de formulação tanto IV quanto po e foi administrada uma vez ao dia.

[00330] Uma visita de avaliação após a terapia ocorreu aproximadamente 5 a 10 dias depois da última dose do artigo de teste e um contato telefônico de acompanhamento ocorreu aproximadamente 30 a 37 dias depois da primeira dose do artigo de teste. Os detalhes do estudo ainda

são descritos abaixo.

[00331] Como aqui usado, “a avaliação após a terapia”, “avaliação após tratamento”, e “PTE”, são aqui usadas intercambiavelmente por todo o pedido sem distinção no significado.

Regime de dosagem:

[00332] O Composto 1 foi administrado como 100 mg de q12h IV por 2 doses, seguido por 100 mg de q24h IV (partindo 24 h depois da primeira dose), com a opção de trocar para 300 mg por q24h depois de um mínimo de 3 dias (4 doses) de tratamento IV.

[00333] O fármaco comparador Moxifloxacina foi administrado como 400 mg q24h IV (com uma única infusão de placebo para estar compatível com o regime de dosagem do Composto 1 12 horas depois da primeira dose no Dia 1), com a opção de trocar para 400 mg po q24h depois de um mínimo de 3 dias (4 doses) de tratamento IV.

Critérios de Inclusão/Exclusão de Paciente

[00334] Pacientes foram homens ou mulheres de 18 anos ou mais velhos. Os pacientes satisfizeram TODOS dos seguintes critérios: tiveram pelo menos 3 dos seguintes sintomas: tosse, produção de muco purulento, dispneia (encurtamento da respiração), e dor no peito pleurítica; tiveram pelo menos dois dos seguintes sinais vitais anormais: febre ou hipotermia documentados pelo pesquisador (temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ [$100,4^{\circ}\text{F}$] ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$ [$95,5^{\circ}\text{F}$]), hipotensão com pressão sanguínea sistólica (SBP) < 90 mm Hg, frequência cardíaca > 90 batidas por minuto (bpm), e taxa respiratória (RR) > 20 respirações / minuto; tiveram pelo menos 1 sinal clínico ou resultado laboratorial associados com CABP: hipoxemia (pressão parcial de oxigênio arterial $[\text{PaO}_2] < 60$ mm Hg de gás de sangue arterial [ABG] ou saturação de oxigênio $< 90\%$ pela oximetria de pulso), resultados no exame físico da consolidação pulmonar (por exemplo, som maciço na percussão, sons de respiração brônquica, ou egofinia), e uma contagem de célula sanguínea

branca (WBC) total elevada (> 12.000 células/mm³) ou leucopenia (WBC < 4.000 células/mm³) ou neutrófilos imaturos elevados ($> 15\%$ de formas de fita, independente da contagem de WBC total periférica); teve pneumonia radiograficamente confirmada, isto é, infiltrado(s) pulmonar(es) novo(s) ou progressivo(s) no raio X de tórax (CXR) ou varredura de tomografia computadorizada (CT) de tórax compatível com pneumonia bacteriana aguda dentro de 24 ou 48 horas antes da primeira dose do artigo de teste; e teve doença categorizada como estando em Risco PORT Classe II, III, ou IV na Triagem, e foram esperadas requerer um mínimo de pelo menos 3 dias de terapia IV para o tratamento inicial de CABP.

[00335] Os pacientes do sexo feminino tiveram um teste de urina negativo de gravidez na Triagem e concordaram em cumprir com o uso de um método aceitável de controle de natalidade como pelas exigências locais de Triagem através da avaliação após a terapia (PTE). Os homens concordaram em usar um método aceitável de controle de natalidade com a(s) parceira(s) do sexo feminino e não doaram esperma da Triagem até PTE.

[00336] Os pacientes com qualquer uma das seguintes condições não foram permitidos no teste: receberam uma ou mais doses de um tratamento antibacteriano sistêmico potencialmente eficaz dentro das 72 horas antes da primeira dose do artigo de teste (um sujeito foi considerado ter recebido um tratamento antibacteriano sistêmico potencialmente eficaz se o patógeno identificado como causando a infecção fosse mostrado ser susceptível ao antibacteriano dado ou, na circunstância onde um patógeno não foi identificado, se o agente antibactericida foi aprovado para o tratamento de pneumonia ou foi conhecido ter atividade contra qualquer uma das causas principais de CABP (por exemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*). Uma exceção foi que os sujeitos podem ser elegíveis a despeito da terapia antibacteriana anterior se eles foram tratados com uma

única dose de um antibacteriano de curta ação (isto é, um antibacteriano cujo regime de dosagem padrão foi mais frequente do que uma vez ao dia); foi conhecido ou suspeito ter CABP causada por um patógeno que pode ser resistente ao artigo de teste (por exemplo, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jiroveci*, anaeróbios obrigatórios, micobactérias, patógenos fúngicos); empiema suspeito ou confirmado (uma efusão pleural parapneumônica não foi um critério de exclusão) ou abscessos pulmonares; sujeitos com pneumonia adquirida em hospital conhecida ou suspeita (HAP) ou pneumonia associada aos cuidados de saúde (HCAP). HAP foi definida como a pneumonia com início de sinais e sintomas clínicos ≥ 48 horas depois de hospitalização em uma instalação de cuidados de saúde em caso agudo. HCAP foi definida como a pneumonia adquirida em uma instalação de cuidado de saúde em cuidado de longa duração ou subagudo/intermediário (por exemplo, clínica de repouso) ou em um sujeito admitido com pneumonia seguindo uma hospitalização recente (descarga dentro de 90 dias de admissão corrente e anteriormente hospitalizado por ≥ 48 horas); teve conhecido ou foi clinicamente suspeito ter 1 ou mais dos seguintes antes da randomização: alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) $\geq 2 \times$ Limite superior ao normal (ULN), bilirrubina total $> 1,5 \times$ ULN, ou evidência de doença hepática de estágio final (por exemplo, ascite, encefalopatia hepática); teve um histórico conhecido de ter experienciado doença cardíaca instável (por exemplo, angina instável, infartação miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva aguda, arritmia cardíaca instável, *etc.*) dentro dos 3 meses anteriores à Triagem.; teve um intervalo QT corrigido para frequência cardíaca usando a fórmula de Fridericia (QTcF) > 450 ms (homens) ou > 470 ms (mulheres), foram conhecidos ter síndrome do QT longo, usaram fármacos de proarrítmicos potenciais ou efeito prolongador de QT, e/ou apresentaram com taquiarritmia; requereram qualquer forma de diálise (por exemplo, hemodiálise, diálise

peritoneal); histórico ou evidência de doença renal severa ou tiveram uma depuração de creatinina calculada (CrCl) de < 30 mL/minuto, usando a equação de Cockcroft-Gault; evidência de doença imunológica significativa determinada por qualquer um dos seguintes: neutropenia corrente ou antecipada definida como < 500 neutrófilos/mm³, infecção conhecida com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e uma contagem de grupo de diferenciação 4 (CD4) que foi desconhecida ou documentada ser < 200 células/mm³ dentro do último ano, ou uma enfermidade definindo a Síndrome da Deficiência Imune Adquirida (AIDS); a receita de quimioterapia contra o câncer, radioterapia, ou fármacos potentes, não corticosteróides imunossupressores (por exemplo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, terapia de anticorpo monoclonal imunomodulador, *etc.*) dentro dos 3 meses passados, ou a receita de corticosteróides equivalentes a ou maiores do que 40 mg de prednisona ao dia ou durante mais do que 14 dias nos 30 dias anteriores; intervenção farmacológica aguda requerida para estabilizar a pressão sanguínea (BP) e/ou perfusão de tecido adequada, OU teve evidência de choque séptico definido por TODOS dos seguintes: febre ou hipotermia documentada pelo pesquisador (temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ [$100,4^{\circ}\text{F}$] ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$ [$95,5^{\circ}\text{F}$]), frequência cardíaca > 90 batidas/minuto, RR > 20 respirações/minuto, WBC > 12.000 células/mm³ ou < 4.000 células/mm³ ou $> 10\%$ de formas imaturas (fita), independente da contagem de WBC periférico total, hipotensão com SBP < 90 mm Hg a despeito de uma inoculação de fluido IV de 20 a 30 cc/kg em um período de 30 minutos, e anormalidades de perfusão que podem incluir, mas não foram limitadas a, acidose láctica (concentração sanguínea de lactato ≥ 4 mmol/L), oligúria, ou alteração aguda na situação mental; conhecido ou suspeito de doença neoplásica pulmonar primária ou metastática, pneumonia de aspiração, tuberculose ativa, fibrose cística, broncoectasia, obstrução brônquica (por exemplo, pneumonia pós-obstrutiva), distúrbio neurológico crônico impedindo a depuração de

secreções pulmonares, ou doença pulmonar obstrutiva crônica severa (COPD); mulher grávida ou amamentando (amamentação); teve um histórico de hipersensibilidade ou reação alérgica (por exemplo, anafilaxia, urticária, outra reação significativa) a qualquer tetraciclina (por exemplo, minociclina, doxiciclina ou tigeciclina) ou a qualquer antibiótico de fluoroquinolona; teve um histórico de pseudotumor cerebral, ou antes (dentro de 2 semanas antes da Triagem) ou uso concomitante planejado de isotretinoína; teve um histórico de lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome semelhante a lúpus; teve evidência corrente de pancreatite; teve um histórico de um distúrbio do sistema nervoso central que pode predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão; o uso de outros fármacos investigacionais dentro de 5 meias-vidas ou 30 dias antes da Triagem, qualquer que fosse mais longo; foi anteriormente tratado com Composto 1 ou anteriormente alistados neste estudo; qualquer intervenção médica planejada que poderia interferir com a capacidade para cumprir com as exigências do estudo; e teve uma expectativa de vida de menos do que ou igual a 3 meses ou qualquer condição concomitante que, na opinião do pesquisador, foi provável de interferir com a avaliação da resposta da infecção sob estudo, determinação de eventos adversos (AEs), ou conclusão do curso de tratamento esperado.

[00337] Além disso, nenhuma terapia antibacteriana sistêmica anterior ou concomitante foi permitida, outra que não uma dose única de um antibacteriano de ação curta, dentro das 72 horas antes da primeira dose do artigo de teste. Todas as outras medicações não proibidas pelo protocolo e considerada necessária para o bem estar do sujeito podem ser administradas e/ou continuadas sob a supervisão do pesquisador.

Regimes de dosagem

[00338] O período de tratamento duplo cego foi de até 14 dias de duração. Os sujeitos que atingiram os critérios de inclusão e não atingiram os critérios de exclusão foram aleatoriamente designados para um grupo de

tratamento, e receberam a sua primeira dose do artigo de teste dentro de 4 horas depois da randomização.

[00339] As seguintes avaliações foram feitas: sinais vitais, exames físicos (piora de observações desde que o exame de Triage tenha sido registrado como AEs), AEs e SAEs, tratamentos concomitantes, escala de severidade do sintoma de CABP, Avaliações Microbiológicas, ECG de 12 derivações (realizado exatamente antes [dentro de 30 minutos] e 30 a 90 minutos depois do começo da primeira infusão da primeira e terceira doses do artigo de teste, na vista do Dia 7, na visita EOT, e como de outro modo clinicamente indicado), sangue para as avaliações do Laboratório Central: hematologia, química, gravidez (apenas para as mulheres), administração do artigo de teste e responsabilidade, avaliação quanto a troca para po ou necessidade de continuar a terapia, e avaliação do pesquisador de resposta clínica.

[00340] Os sujeitos foram randomizados (1:1) para 1 dos seguintes 2 ramos de tratamento:

a. Terapia investigacional: Composto 1 (suprido com contraíon ácido de tosilato, sacarose, ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH), 100 mg q12 h IV (primeiras 2 doses), seguidas por 100 mg q24h IV (começando 24 horas depois da primeira dose), com a opção de trocar para 300 mg (dois tabletes de 150 mg do Composto 1 e 1 tablete de placebo encapsulados igual à moxifloxacina) por q24h depois de pelo menos 3 dias (4 doses) de tratamento IV.

b. Terapia de referência: moxifloxacina, 400 mg q24h IV (com uma única infusão de placebo equiparar o regime de dosagem do Composto 1 12 horas depois da primeira dose no Dia 1) com a opção de trocar para 400 mg (um tablete de 400 mg de moxifloxacina encapsulado e 2 tabletes de placebo iguais aos tabletes de Composto 1) por q24h depois de pelo menos 3 dias (4 doses) de tratamento IV.

[00341] A fase de tratamento IV (mínimo de 3 dias, 4 doses) seguiu um planejamento de simulado duplo com infusões de placebo idêntico ao Composto 1 ativo e infusões de moxifloxacina como mostrado na Tabela 3-1 abaixo. As infusões do Composto 1 e placebo idêntico foram administradas continuamente em aproximadamente 30 minutos. Durante as primeiras 24 horas de tratamento IV, os sujeitos no ramo de tratamento com moxifloxacina receberam uma infusão de placebo para ser igual a t = 12 h de infusão no ramo do Composto 1 como mostrado na tabela.

[00342] As infusões de moxifloxacina e placebo idêntico foram administradas continuamente em aproximadamente 60 minutos. Todos os tempos de início e parada de infusão foram registrados.

Tabela 3-1 Regimes de Tratamento para Artigo de Teste IV

Regime de Infusão ^a	Ramo do Composto 1 ^{b,c}	Ramo da Moxifloxacina ^{b,c}
t = 0 h ^d	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS 250 mL de placebo de NS	100 mL de placebo de NS moxifloxacina 400 mg em 250 mL de solução salina a 0,8%
t = 12 h	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS	100 mL de placebo de NS
t = 24 h ^d	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS 250 mL de placebo de NS	100 mL de placebo de NS moxifloxacina 400 mg em 250 mL de solução salina a 0,8%
t = 48 h ^d	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS 250 mL de placebo de NS	100 mL de placebo de NS moxifloxacina 400 mg em 250 mL de solução salina a 0,8%
t = 72 h ^e , depois q24h ^d	Composto 1 100 mg em 100 mL de NS 250 mL de placebo de NS	100 mL de placebo de NS moxifloxacina 400 mg em 250 mL de solução salina a 0,8%

t = tempo; NS = Solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9%) para injeção; q12h = a cada 12 horas; q24h = a cada 24 horas.

^a O tempo de começo da primeira infusão foi designado tempo 0 (t = 0 h), seguido por 2 doses q12h (t = 12 h, t = 24 h), e depois todas as doses subsequentes foram q24h durante um mínimo de 3 dias, 4 doses de tratamento IV (até t = 48 h).

^b Todas as infusões de 100 mL do Composto 1 ou 100 mL de placebo de NS foram administradas continuamente em 30 minutos (pelo menos 30 minutos e não mais do que 45 minutos).

^c Todas as infusões de 250 mL de moxifloxacina ou 250 mL de placebo de NS foram administradas continuamente em aproximadamente 60 minutos.

^d Nestes pontos de tempo uma infusão de 100 mL foi administrada primeiro, seguida por uma infusão de 250 mL.

^e Começando com a quinta dose (t = 72 h), com base na decisão do pesquisador a terapia seria IV ou foi trocada para a terapia po. Nota, a primeira dose po deve ser administrada pela manhã, 12 a 24 horas depois da última dose IV, conseqüentemente a primeira dose po teria ocorrido tão cedo quanto t = 60 h.

[00343] Uma ilustração representativa (mas não limitante) do regime de tratamento acima para o Composto 1 é provida abaixo:

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4 e Além
--	-------	-------	-------	--------------

	0 h	12 h	24 h	48 h	72 h -
Composto 1	100 mg IV	100 mg IV	100 mg IV	100 mg IV	Depois do Dia 3, 100 mg IV ou 300 mg q24h oral

[00344] A duração de tratamento total (IV + oral (se presente)) é tipicamente de 7 a 14 dias.

[00345] Enquanto o sujeito estivesse recebendo terapia IV, o pesquisador avaliou o sujeito diariamente e escolheu UM dos seguintes com base na avaliação clínica global do sujeito:

(1) continuar o artigo de teste IV;

(2) trocar para o artigo de teste po (depois de um mínimo de 3 dias [4 doses] de terapia IV) Nota, a primeira dose po foi administrada pela manhã, 12 a 24 h depois da última dose IV, conseqüentemente a primeira dose po pode ocorrer tão cedo quanto $t = 60$ h;

(3) descontinuar o artigo de teste – esta decisão antecipou a avaliação EOT.

[00346] Cada decisão diária foi registrada.

[00347] Em todos os tempos durante o estudo a decisão para continuar IV, trocar para po, ou descontinuar o artigo de teste foi feita com base no julgamento clínico do pesquisador. O pesquisador pode ter usado os resultados de cultura e susceptibilidade do laboratório de microbiologia local para ajudar a guiar a terapia; entretanto, as decisões de continuar ou descontinuar o artigo de teste foi com base na resposta clínica ao invés dos resultados da susceptibilidade (visto que o teste de susceptibilidade do Composto 1 não estava disponível no site local). Se a CABP foi causada por um microorganismo que não foi susceptível à moxifloxacina *in vitro*, a decisão de continuar ou descontinuar o tratamento de estudo foi fundamentado no curso clínico do sujeito e no julgamento clínico do pesquisador. A lógica para esta decisão foi registrada.

[00348] A decisão de trocar para tratamento po foi feita pelo

pesquisador. Para um sujeito ser considerado clinicamente estável e atingir os critérios para transição para um regime po, ele deve ter tido os seguintes resultados observados e registrados:

- a. Temperatura $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F)
- b. Frequência cardíaca ≤ 100 batidas/minuto
- c. RR ≤ 24 respirações/minuto
- d. SBP ≥ 95 mm Hg
- e. Saturação de oxigênio $\geq 90\%$ como medida pela oximetria de pulso ou $\text{PaO}_2 \geq 60$ mm Hg pela ABG
- f. Nenhuma piora de sintomas de CABP (tosse, produção de muco, dor no peito pleurítica, dispneia) comparados com a Triagem
- g. Situação mental normal (“ausência de confusão” ou pré-enfermidade de Linha de Base para sujeitos que não tiveram situação mental normal antes do início da pneumonia)
- h. Capacidade para manter a ingestão po.

[00349] A troca para po não foi permitida até depois que o sujeito completasse pelo menos os primeiros 3 dias de tratamento IV (depois de 4 doses IV).

[00350] A data e a hora que o pesquisador confirmou os critérios para a elegibilidade do sujeito para o tratamento po foram atingidos e tomou a decisão de trocar para tratamento po foram registrados. Para os sujeitos que foram trocados para artigo de teste po e liberados do hospital antes do Dia 6 do estudo, as visitas foram conduzidas nos Dias 4 e 5 do estudo, enquanto uma visita no Dia 6 do estudo foi opcional.

[00351] Os regimes de tratamento para a dosagem po foram mostrados na Tabela 3-2. Quando da troca de artigo de teste IV para po o intervalo recomendado entre as doses foi mantida. A primeira dose po, para os ramos de tratamento tanto do Composto 1 quanto de moxifloxacina, foi dada pela manhã 12 a 24 horas depois da última dose IV. A fase de tratamento po

também utilizou um planejamento duplo cego, dupla imitação usando tabletes comparadores de placebo do Composto 1 de tamanho e formato iguais aos tabletes de Composto 1 ativo e igualando os tabletes de placebo encapsulado e moxifloxacina ativa.

[00352] Os tabletes tiveram excipientes incluindo monoidrato de lactose, celulose microcristalina, estearil fumarato de sódio, crospovidona, dióxido de silício coloidal, bissulfito de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja, goma xantana, FD&C Amarelo #6 e FD&C #2. Os tabletes do Composto 1 foram tomados com água em um estado de jejum (nenhum alimento, antiácidos ou multivitamínicos contendo cátions multivalentes (por exemplo, alumínio, magnésio, cálcio, bismuto, ferro, ou zinco) ou bebida exceto água durante pelo menos 6 horas). Depois da dosagem, nenhum alimento foi consumido por 2 horas; nenhum produto lácteo, antiácidos ou multivitamínicos contendo cátions multivalentes (por exemplo, alumínio, magnésio, cálcio, bismuto, ferro, ou zinco) por 4 horas.

Tabela 3-2 Regimes de Tratamento para Artigo de Teste Oral

a) Tempo de dosagem	b) Ramo do Composto 1	c) Ramo da Moxifloxacina	d) Condição de Dosagem ^{a,b}
Manhã	Dois tabletes de 150 mg e 1 tablete de encapsulado se parecendo com a moxifloxacina	Um tablete de 400 mg encapsulado e 2 tabletes de placebo se parecendo com os tabletes de Composto 1	Jejuar durante a noite (nenhum alimento ou bebida exceto água durante pelo menos 6 horas) antes da dosagem; depois da dosagem, nenhum alimento por 2 horas, nenhum produto lácteo durante 4 horas

^a Todas as doses de artigo de teste po foram tomadas com água.

^b Todos os sujeitos foram instruídos para evitar tomar antiácidos e multivitamínicos contendo cátions multivalentes (por exemplo, alumínio, magnésio, cálcio, bismuto, ferro, ou zinco) enquanto toma o artigo de teste po.

[00353] Enquanto o sujeito estava recebendo terapia po, o pesquisador avaliou o sujeito nos Dias 7, 10 e 14 do estudo e escolheu 1 das seguintes ações:

- a. continuar com o artigo de teste po;
- b. descontinuar o artigo de teste – esta decisão antecipou a avaliação EOT.

[00354] O pesquisador pode ter usado os resultados de cultura e susceptibilidade do laboratório de microbiologia local para ajudar a guiar a terapia; entretanto, as decisões de continuar ou descontinuar o artigo de teste foram fundamentadas na resposta clínica ao invés dos resultados de susceptibilidade (visto que o teste de susceptibilidade do Composto 1 não estava disponível no site local). Se a CABP foi causada por um microorganismo que não foi susceptível à moxifloxacina *in vitro*, a decisão para continuar ou descontinuar o tratamento de estudo foi fundamentada no curso clínico do sujeito e no julgamento clínico do pesquisador.

[00355] Nenhum ajuste de dose e interrupções do artigo de teste foram permitidos.

[00356] Os sujeitos foram avaliados em 2 visitas depois da conclusão do tratamento: no PTE 5 a 10 dias depois do último dia de tratamento, e em uma Avaliação de Acompanhamento Final 30 a 37 dias depois da primeira dose de tratamento.

[00357] A seguinte tabela resume a exposição ao fármaco de estudo na população de segurança.

Características	Composto 1 (N = 382)	Moxifloxacina (N = 388)	Todos os Sujeitos (N = 770)
Duração de exposição na terapia (dias)			
n	382	388	770
Média (SD)	9,6 (2,88)	9,6 (2,94)	9,6 (2,91)
Intermediário	10,0	10,0	10,0
Min, Max	1, 14	1, 17	1, 17
Duração de exposição na terapia (dias), n (%)	382	388	770
0	0	0	0
1 a 3	17 (4,5)	17 (4,4)	34 (4,4)
4 a 6	10 (2,6)	17 (4,4)	27 (3,5)
7 a 10	238 (62,3)	218 (56,2)	456 (59,2)
11 a 14	117 (30,6)	134 (34,5)	251 (32,6)
> 14	0	2 (0,5)	2 (0,3)
Número de dias de terapia IV			
n	382	388	770
Média (SD)	5,7 (2,51)	5,7 (2,54)	5,7 (2,52)
Intermediário	5,0	5,0	5,0
Min, Max	1, 14	1, 14	1, 14
Número de dias de terapia IV, n (%)	382	388	770
0	0	0	0

1 a 2	15 (3,9)	13 (3,4)	28 (3,6)
3 a 6	222 (58,1)	232 (59,8)	454 (59,0)
7 a 10	134 (35,1)	130 (33,5)	264 (34,3)
11 a 14	11 (2,9)	13 (3,4)	24 (3,1)
> 14	0	0	0
Número de dias de terapia IV antes da troca para oral			
n	295	294	589
Média (SD)	5,0 (2,02)	5,0 (2,08)	5,0 (2,04)
Intermediário	4,7	4,7	4,7
Min, Max	2, 13	2, 11	2, 13
Sujeitos trocando para terapia oral, n (%)			
n	295 (77,2)	294 (75,8)	589 (76,5)
Dia de troca para oral, n (%)			
1 a 3	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
4 a 5	130 (44,1)	132 (44,9)	262 (44,5)
6 a 7	80 (27,1)	81 (27,6)	161 (27,3)
≥ 8	84 (28,5)	80 (27,2)	164 (27,8)
Número de dias de terapia oral			
n	295	294	589
Média (SD)	5,1 (1,93)	5,2 (2,04)	5,2 (1,98)
Intermediário	5,0	5,0	5,0
Min, Max	1, 11	1, 14	1, 14
Número de dias de terapia oral, n (%)			
0	0	0	0
1 a 4	132 (44,7)	132 (44,9)	264 (44,8)
5 a 7	152 (51,5)	147 (50,0)	299 (50,8)
8 a 11	11 (3,7)	14 (4,8)	25 (4,2)
> 11	0	1 (0,3)	1 (0,2)

Nota: Tanto artigo de teste ativo quanto placebo são incluídos.

[00358] As porcentagens para sumários IV são fundamentadas nos sujeitos recebendo pelo menos uma dose IV. As porcentagens para os sumários orais são fundamentadas nos sujeitos recebendo pelo menos uma dose oral. As porcentagens para os sujeitos que trocaram de IV para oral são fundamentadas no número que trocou (por exemplo, 295 para o Composto 1).

[00359] Nota: A duração da exposição do fármaco de estudo nos dias = Data da última dose IV ou oral – Data da primeira dose IV + 1. Número de dias de terapia IV (dosagem IV) antes da troca para oral = Data da última dose IV – Data da primeira dose IV + 1.

[00360] Os critérios para troca de IV para tratamento oral incluem: Temperatura $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); Frequência cardíaca ≤ 100 batidas/minuto; Taxa respiratória ≤ 24 respirações/minuto; Pressão sanguínea sistólica ≥ 95 mmHg; Saturação de oxigênio $\geq 90\%$ pela oximetria de pulso ou $\text{PaO}_2 \geq 60$

mmHg pela ABG; Nenhuma piora de sintomas CABP comparado com a triagem; Situação Mental Normal; e Capacidade para manter a ingestão PO. Para os pacientes administrados com o Composto 1, 100% dos 295 pacientes que trocaram da dose IV para a dose oral satisfizeram cada um dos critérios acima.

Avaliação de Segurança

[00361] Qualquer sujeito que recebeu artigo de teste foi incluído na avaliação quanto à segurança.

[00362] As avaliações de segurança dos sujeitos alistados incluem exames físicos, sinais vitais (pressão sanguínea, frequência de pulso, temperatura corporal), AEs e SAEs, avaliações de laboratório (hematologia, química do soro, exame de urina), avaliações de eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), e avaliações de gravidez.

[00363] Depois da triagem, um exame físico foi conduzido nos dias de estudo e nas visitas EOT e PTE. Qualquer novo resultado clinicamente significativo que ocorra depois do exame de Triagem (isto é, não observada na Triagem) foi capturado como um AE.

[00364] Os sinais vitais incluindo temperatura corporal, BP, pulso/frequência cardíaca, e RR foram registrados antes de cada dose enquanto o sujeito foi no tratamento IV.

[00365] As amostras de sangue para hematologia, química e coagulação (apenas tempo de protrombina) foram coletadas na Triagem, Dia 4, Dia 7, Dia 10, EOT, e PTE.

[00366] Os estudos de segurança incluem um ECG padrão de 12 derivações nos seguinte tempos: triagem, exatamente antes (dentro de 30 minutos) do início da primeira infusão da primeira dose do artigo de teste ($t = 0$ h), 30 a 90 minutos depois do início da primeira infusão da primeira dose do artigo de teste, exatamente antes (dentro de 30 minutos) do início da primeira infusão da terceira dose do artigo de teste ($t = 24$ h), 30 a 90 minutos depois

do início da primeira infusão da terceira dose do artigo de teste, na visita do Dia 7, na visita EOT, e em qualquer caso em que um sujeito desenvolvesse um AE de dor cardíaca não pleurítica no peito, palpitações, taquiarritmia ou como de outro modo clinicamente indicado.

[00367] Os estudos de segurança também incluem gravidez e avaliações de fertilidade. Todas as mulheres tiveram um teste de urina de gravidez no local na visita de Triagem. Nenhuma foi alistada se um resultado positivo do teste de urina de gravidez fosse obtido. Uma amostra de soro para testar β -hCG também foi coletada na visita de Triagem e enviada para o Laboratório Central para confirmação dos resultados de gravidez na urina. As amostras de soro para testar β -hCG no Laboratório Central foram também coletadas em EOT e PTE. A administração do artigo de teste foi descontinuado se um resultado positivo de β -hCG fosse relatado pelo Laboratório Central depois de uma mulher ter sido alistada.

[00368] Os estudos de segurança também incluem dois conjuntos de culturas de sangue coletados dentro das 24 horas antes da primeira dose do artigo de teste. Cada conjunto de culturas de sangue foi coletado pela venipuntura direta de locais do corpo independentes 15 a 30 minutos separadamente. Se bactérias foram isoladas a partir das culturas de sangue da linha de base, culturas de sangue repetidas foram coletadas no dia que a cultura de sangue positiva é detectada. Se as culturas de sangue subsequente também foram positivas, as culturas de sangue foram repetidas como necessário até que culturas de sangue negativas fossem obtidas.

Avaliação de eficácia

[00369] De modo a satisfazer as exigências de diferentes autoridades de saúde, as variáveis primárias foram testadas com 2 pontos finais de resposta:

- Resposta Clínica Inicial Bem Sucedida ou ECR (72 a 120 horas depois da primeira dose) foi determinada programaticamente e definida

como sobrevivência com melhora em pelo menos 2 de 4 sintomas do sujeito (tosse, produção de muco, dor no peito pleurítica, dispneia), como avaliado pelo pesquisador, sem deterioração em nenhum desses 4 sintomas (ponto de eficácia primário da FDA). Uma tal avaliação foi feita na população de ITT.

[00370] • Avaliação do Investigador Bem Sucedida de Resposta Clínica na visita PTE, definida como sobrevivência depois da conclusão de um regime de artigo de teste, com resolução de sinais e sintomas da infecção até o grau em que outra terapia antibacteriana não fosse necessária (ponto de eficácia primário da EMA). Uma de tal avaliação foi feita nas populações tanto ITT quanto CE, limitado para sujeitos com Risco PORT Classe III/IV. Além disso, 97,5% de CI foram usados além do nível de 95% de CI para avaliação de não inferioridade de 10%.

[00371] O ponto final de Resposta Clínica Inicial foi testado na população de análise intencionado para tratar (ITT). A Avaliação do Investigador de Resposta Clínica no ponto final de PTE foi testado nas populações ITT e clinicamente avaliáveis (CE) (pontos finais co-primários).

[00372] As variáveis de eficácia secundária incluem:

- Categoria de Resposta para Respostas Clínicas Iniciais
- Categoria de Resposta Clínica para a Avaliação do Investigador de Respostas Clínicas em EOT e PTE
- Categoria de Resposta Clínica de acordo com o patógeno causativo identificado

[00373] O seguinte é uma lista de avaliações chave que foram realizadas:

- Avaliação de sinais e sintomas de CABP pelo pesquisador
- Avaliação microbiológica da infecção
- Avaliação de respostas clínicas

Cada uma das avaliações chaves é descrita em mais detalhes abaixo.

[00374] *a) Avaliação da Severidade do Sintoma CABP*

[00375] A avaliação de sintomas CABP observados pelo pesquisador foi conduzida em cada avaliação programada com a exceção da Avaliação de Acompanhamento Final. O pesquisador especificamente avaliou o nível de severidade dos sintomas de tosse, produção de muco, dor no peito pleurítica e dispneia do sujeito em uma escala de 4 pontos (ausente, brando, moderado, ou severo) fundamentada no Sistema de Guia de Severidade de Sintoma do Sujeito de Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade para Avaliação do Pesquisador (ver abaixo) e introduzida a severidade de sintoma no eCRF. Para sujeitos que foram trocados para artigo de teste po e liberados do hospital antes do estudo Dia 6, as visitas foram conduzidas no estudo Dias 4 e 5, enquanto uma visita no Dia 6 do estudo foi opcional.

Sistema de Guia de Severidade de Sintoma do Sujeito de CABP para Avaliação do Pesquisador

TOSSE?	Ausente	Branda	Moderada	Severa
	Nenhuma tosse ou resolução (para Linha de Base pré-CABP)	Tosse presente mas a mesma não interfere com as atividades diárias habituais do sujeito	Tosse presente, frequente e a mesma não interfere com algumas das atividades diárias habituais do sujeito	A tosse está presente durante todo o dia e a noite; a mesma limita a maioria das atividades diárias e padrão de sono habituais dos sujeitos
DOR NO PEITO PLEURÍTICA?	Ausente	Branda	Moderada	Severa
	Nenhuma dor no peito ou resolução de dor no peito relacionada com CABP	Dor no peito presente ocasionalmente com respiração profunda mas a mesma não interfere com as atividades diárias habituais do sujeito	A dor no peito está presente com respirações normais e a mesma não interfere com as atividades diárias habituais do sujeito	A dor no peito está presente no repouso e/ou com respiração superficial; a mesma limita a maioria das atividades diárias habituais do sujeito
ENCURTAMENTO DA RESPIRAÇÃO?	Ausente	Brando	Moderado	Severo
	Nenhum encurtamento da respiração ou resolução (para Linha de Base pré-CABP)	Encurtamento da respiração apenas com atividades extenuantes mas a mesma não interfere com as atividades diárias habituais do sujeito	Encurtamento da respiração com as atividades usuais e a mesma não interfere com as atividades diárias habituais do sujeito	Encurtamento da respiração com o mínimo esforço ou no repouso; a mesma limita a maioria das atividades diárias habituais do sujeito
PRODUÇÃO DE MUCO/CATARRO?	Ausente	Branda	Moderada	Severa

	Nenhuma expulsão pela tosse de muco/catarro ou resolução (para Linha de Base pré-CABP)	O sujeito expele pela tosse uma pequena quantidade de muco/catarro	O sujeito expele pela tosse uma quantidade moderada de muco/catarro	O sujeito expele pela tosse uma grande quantidade de muco/catarro
--	--	--	---	---

[00376] *b) Avaliações Microbiológicas*

[00377] As Avaliações Microbiológicas incluem cultura respiratória e cepa Gram, teste de urina para triagem de antígeno de *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*, e teste de sorologia para tituladores de *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*.

[00378] Para a cultura respiratória e cepa Gram, na coleta da visita de Triagem de um catarro expectorado ou induzido de qualidade adequada ou outro espécime respiratório refletindo fluido do trato respiratório inferior (por exemplo, fluido respiratório obtido pela lavagem broncoalveolar ou broncoscopia; fluido pleural obtido pela toracentese; ou catarro expectorado ou induzido atingindo critérios de adequação) foi tentado de todos os sujeitos e submetidos ao laboratório de microbiologia local para cepa Gram e cultura. A data, hora e tipo de espécime submetido foram registrados. Um espécime de catarro de qualidade adequada foi definido como tendo os seguintes 2 resultados como relatados pelo laboratório local:

1. < 10 células epiteliais escamosas/campo de baixa ampliação (lpf) (isto é, 100×)

2. > 25 células polimorfonucleares/lpf (isto é, 100×)

[00379] Os espécimes de catarro de qualidade adequada e outros espécimes de triagem respiratória para cultura foram obtidos antes da primeira dose do artigo de teste. Na visita EOT e/ou PTE, as culturas de espécime respiratório e cepas Gram foram obtidas apenas para sujeitos que foram falhas clínicas e requereram tratamento antibacteriano alternativo para CABP.

[00380] Os relatos de laboratório sobre as cepas Gram incluem uma descrição semiquantitativa do número de leucócitos polimorfonucleares por

campo de baixa ampliação (isto é, 100×) e uma descrição das bactérias observadas. Para as cepas Gram de espécimes respiratórios uma descrição semiquantitativa do número de células epiteliais escamosas por campo de baixa ampliação (isto é, 100×) foi incluída.

[00381] Os resultados de cultura incluem a identificação de todos os patógenos até o nível de gênero e espécie. O teste de susceptibilidade para moxifloxacina (ou outra fluoroquinolonas) foi realizada usando um método padrão.

[00382] Todos os isolados identificados de espécimes de catarro expectorado ou induzido atingiram os 2 critérios que definem o espécime como sendo de qualidade adequada e/ou que foram isolados de espécimes respiratórios ou sangue e foram patógenos potenciais foram submetidos ao Laboratório Central para verificação de gênero e espécie e para o teste de concentração inibidora mínima padronizada (MIC) realizado para o Composto 1, moxifloxacina e um painel de antibióticos correntemente aprovados.

[00383] Com respeito aos testes de urina para triagem *de antígeno de Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*, a urina foi coletada na visita de Triagem para testar quanto a presença de antígenos de *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*.

[00384] Com respeito ao teste de sorologia para os títulos de *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydomphila pneumoniae*, as amostras de sangue foram coletadas para conduzir a sorologia para *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydomphila pneumoniae* pelo Laboratório Central na visita de Triagem, e na visita PTE.

[00385] *c) Avaliação de Resultados Clínicos*

[00386] A avaliação de resultados clínicos ocorreu na avaliação de Resposta Clínica Inicial (programaticamente), EOT, e PTE como descrito abaixo.

1. Avaliação da infecção Sob Estudo na Avaliação de resposta Clínica Inicial

[00387] A determinação formal da resposta à terapia na Avaliação de Resposta Clínica Inicial (72 a 120 horas depois da administração da primeira dose do artigo de teste) foi feita programaticamente usando a avaliação do pesquisador dos sintomas do sujeito associados com CABP introduzidos dentro do eCRF. O pesquisador não foi responsável quanto à categorização dos sujeitos como Sucesso Clínico, Falha, ou Indeterminado na avaliação da Resposta Clínica Inicial. A severidade dos sintomas de CABP do sujeito de tosse, produção de muco, dor no peito pleurítica e dispneia foi avaliada em uma escala de 4 pontos (ausente, branda, moderada, ou severa) fundamentada no Sistema de Guia de Severidade de Sintoma de Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade do Sujeito para Avaliação do Pesquisador. Uma avaliação de severidade de sintoma do sujeito CABP foi completada em cada avaliação programada com a exceção da Avaliação de Acompanhamento Final. Para sujeitos que foram trocados para artigo de teste po e liberados do hospital antes do Dia 6 do estudo, as visitas foram conduzidas nos Dias 4 e 5 do estudo, enquanto uma visita no Dia 6 do estudo foi opcional.

[00388] Sucesso Clínico: na avaliação da Resposta Clínica Inicial foi definida como sobrevivência com melhora de pelo menos 1 nível (isto é, severo para moderado, moderado para brando, brando para ausente) comparada com a Triagem em 2 sintomas CABP (tosse, produção de muco, dor no peito pleurítica e dispneia) sem nenhuma piora em pelo menos 1 nível nos outros sintomas CABP de inclusão. De modo que o sujeito seja considerado um Sucesso Clínico, o sujeito pode não atingir nenhum critério para Falha Clínica ou Resposta Clínica Inicial Indeterminada.

[00389] Falha Clínica: definida como atingindo qualquer um dos seguintes critérios:

- Não houve nenhuma melhora em pelo menos 1 nível (isto é, severo para moderado, moderado para brando, brando para ausente) comparado com a Triagem em 2 sintomas CABP.

[00390] • Qualquer um dos 4 sintomas CABP foi pior (em pelo menos 1 nível) comparado com a Triagem.

[00391] • O sujeito requereu tratamento antibacteriano alternativo (resgate) para CABP antes da avaliação de Resposta Clínica Inicial relacionada para (a) progressão ou desenvolvimento de novos sintomas atribuíveis com CABP ou (b) desenvolvimento de complicações infecciosas de CABP (por exemplo, empiema, abscesso pulmonar).

[00392] • O sujeito estava recebendo terapia antibacteriana que pode ser eficaz para a infecção sob estudo para uma infecção diferente da 1 sob estudo.

[00393] • Descontinuou a terapia de estudo devido a um AE e recebeu tratamento antibacteriano alternativo para CABP antes da avaliação de Resposta Clínica Inicial.

[00394] • Morte antes da avaliação de Resposta Clínica Inicial.

[00395] Indeterminado: a resposta clínica ao artigo de teste pode não ser adequadamente deduzida devido a:

• O sujeito não foi observado para a avaliação porque ele retirou o consentimento, foram perdidos para acompanhamento, outras razões (especificar).

[00396] • Outras razões especificadas.

2. Avaliação Clínica da infecção Sob Estudo na EOT

[00397] As avaliações EOT foram realizadas no dia do calendário, ou dentro de 2 dias a seguir da última dose de qualquer artigo de teste. Se um sujeito retirou prematuramente ou encerrou a participação no estudo antes da conclusão da terapia com o antibiótico planejado, a visita EOT foi conduzidas.

[00398] O pesquisador determinou se o sujeito atingiu ou não os critérios de 1 dos seguintes resultados clínicos:

Sucesso Clínico: o sujeito estava vivo e a infecção foi

suficientemente resolvida tal que terapia antibacteriana adicional não foi necessária. Estes sujeitos podem ter algum resultado residual relacionado com a infecção (isto é, tosse) requerendo tratamento de apoio (isto é, não antibiótico) (por exemplo, expectorante). Para que o sujeito seja considerado um Sucesso Clínico em EOT, o sujeito pode não atingir nenhum dos critérios para Falha Clínica ou Indeterminado em EOT.

[00399] Falha Clínica: o sujeito requereu tratamento antibacteriano alternativo para CABP antes de EOT relacionado para (a) progressão ou desenvolvimento de novos sintomas de CABP ou (b) desenvolvimento de complicações infecciosas de CABP (por exemplo, empiema, abscesso pulmonar) ou (c) o sujeito desenvolveu um AE que requereu a descontinuação da terapia de estudo. Outras razões para a Falha Clínica são:

- O sujeito estava recebendo terapia antibacteriana que pode ser eficaz para a infecção sob estudo para uma infecção diferente da 1 sob estudo.

[00400] • Morte antes da visita EOT.

[00401] Indeterminado: a resposta clínica ao artigo de teste não pôde ser adequadamente deduzida devido a:

- Os sujeitos não foram observados quanto à avaliação EOT porque eles retiraram o consentimento, foram perdidos para o acompanhamento, outras razões (especificar).

[00402] • Outra razão especificada.

3. Avaliação Clínica da Infecção Sob Estudo na PTE

[00403] A avaliação PTE foi realizada 5 a 10 dias depois do último dia do sujeito de terapia. O pesquisador determinou se o sujeito atingiu ou não os critérios de 1 dos seguintes resultados clínicos:

Sucesso Clínico: sobrevivência depois da conclusão de um regime de artigo de teste sem receber nenhuma terapia bacteriana sistêmica outra que não artigo de teste, resolução de sinais e sintomas da infecção

presente na Triagem sem nenhum novo sintoma ou complicações atribuíveis com CABP e não necessita de outra terapia bacteriana.

[00404] Falha Clínica: o sujeito requereu tratamento antibacteriano alternativo para CABP antes da PTE relacionada para (a) progressão ou desenvolvimento de novos sintomas de CABP ou (b) desenvolvimento de complicações infecciosas de CABP (por exemplo, empiema, abscesso pulmonar).

[00405] O sujeito recebeu antibióticos que podem ser eficazes para a infecção sob estudo para uma infecção diferente da 1 sob estudo.

[00406] • Morte antes da PTE.

[00407] • Indeterminado: a resposta clínica para o artigo de teste pode não ser adequadamente deduzida devido a:

- Sujeitos não foram observados na avaliação de PTE porque eles retiraram o consentimento, foram perdidos para o acompanhamento, outros (especificar).

[00408] • Outra razão especificada.

d) Farmacocinética de Amostras de Plasma para a Concentração do Composto 1

[00409] Os dados de PK foram analisados usando um modelo de PK da população. As amostras de PK foram coletadas usando um método de amostragem esparsa para o modelo de PK da população. O número de amostras e o programa de coleta variou para sujeitos individuais. Até 4 amostras foram coletadas por sujeito entre os Dias de estudo 1 a 7. O sangue foi coletado pela venipuntura fresca ou via uma cânula SOLEY usada para este propósito (As amostras de PK NÃO foram tiradas através do mesmo acesso IV usado para a administração do artigo de teste). As datas e o tempo para todas as doses do artigo de teste e coletas de amostra de PK foram registradas. Para doses administradas intravenosamente do artigo de teste, os tempos de começo e parada para cada infusão foram registrados. O tubo de

amostra foi centrifugado a $1500 \times g$ por 10 minutos e o plasma separado em 2 alíquotas iguais em tubos pré-rotulados; e os tubos congeladas a -70°C dentro 60 minutos de coleta. O tempo que a amostra foi congelada foi registrada até o minuto mais próximo. Todas as amostras de PK de um sujeito único foram coletadas e congeladas a -70°C e enviadas congeladas a -70°C para a Laboratório Central. As amostras foram ensaiadas no Laboratório Analítico para o Composto 1 usando um método de Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa em Tandem (LC/MS/MS) específico, sensível e validado.

e) Monitoramento de Segurança - Eventos Adversos

[00410] Um AE foi definido como qualquer evento desfavorável, indesejado ou não planejado na forma de sinais, sintomas, doença, ou observações de laboratório ou fisiológicas ocorrendo em uma pessoa para a qual foi dado artigo de teste ou em um estudo clínico. O evento não precisa estar casualmente relacionado ao artigo de teste ou estudo clínico. Um AE inclui, mas não foi limitado aos seguintes:

- Qualquer piora clinicamente significante de uma condição preexistente.

[00411] • Um AE ocorrendo de overdose de um artigo de teste, seja acidental ou intencional. Overdose é um dose maior do que aquela especificada no protocolo.

[00412] • Um AE ocorrendo do abuso (por exemplo, uso por razões não clínicas) de um artigo de teste.

[00413] • Um AE que foi associado com the descontinuação do uso de um artigo de teste.

[00414] Um SAE é um AE que:

- Resultou em morte.
- Foi potencialmente letal (ver abaixo).

[00415] • Requereu hospitalização ou prolongação de uma

hospitalização existente (ver abaixo).

[00416] • Resultou em uma deficiência ou incapacidade persistentes ou significantes (ver abaixo).

[00417] • Resultou em cancer.

[00418] • Resultou em uma anomalia congênita ou defeito de nascimento.

[00419] • Adicionalmente, eventos médicos importantes que podem não resultar em morte, ser potencialmente letais, ou requerer hospitalização podem ser considerados SAEs quando, com base no julgamento médico apropriado, eles podem colocar o sujeito em risco e podem requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir 1 dos resultados listados nesta definição. Os exemplos de tais eventos incluem broncoespasmo alérgico requerendo tratamento intensivo em uma sala de emergência ou em casa, a discrasia do sangue ou convulsões que não resultam em hospitalização, ou desenvolvimento de dependência de fármaco ou abuso de fármaco.

[00420] Um protocolo relacionado ao AE foi definido como um AE ocorrendo durante um estudo clínico que não foi relacionado ao artigo de teste, mas foi considerado pelo pesquisador ou o Monitor Médico (ou encarregado) estar relacionado com as condições de pesquisa, isto é, relacionado com o fato de que um sujeito estava participando do estudo. Por exemplo, um protocolo relacionado ao AE pode ser um evento desfavorável relacionado com um procedimento médico requerido pelo protocolo.

[00421] Certa informação, embora não considerada um SAE, deve ser registrada, relatada, e acompanhada como indicado para um SAE. Isto inclui: exposição de gravidez a um artigo de teste, exposição de lactação a um artigo de teste com ou sem um AE, overdose de um artigo de teste como especificado neste protocolo com ou sem um AE, e exposição inadvertida ou acidental a um artigo de teste com ou sem um AE.

Análise de Dados

[00422] Toda a análise de dados para este estudo esteve de acordo com International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human Use (ICH-E9) e os documentos de orientação e padrões do patrocinador. As análises estatísticas foram realizadas usando Statistical Analysis Software (SAS).

a) Populações de Análise

[00423] Várias populações de sujeito foram definidas para várias análises de eficácia e segurança, como segue:

- A população de ITT consistiu em todos sujeitos randomizados.

[00424] • A população microbiológica intencionada-para-tratar (microITT) consistiu em sujeitos na população de ITT que tiveram pelo menos 1 patógeno causativo identificado na Triagem da cultura de um espécie respiratório (por exemplo, fluído respiratório obtido pela lavagem broncoalveolar ou broncoscopia; fluido pleural obtido pela toracentese; ou expectorado ou critérios de adequação de reunião de catarro induzido), cultura do sangue, ou de um método independente de cultura (por exemplo, teste positivo de antígeno urinário para *Streptococcus pneumoniae* ou *Legionella pneumophila*, ou sorologia positiva para *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*).

[00425] • A população microITT expandida foi definida usando os mesmos critérios como para a população microITT, exceto que uma cepa Gram adequada foi definida como >10 PMNs/LPF e < 10 SECs/LPF para determinar se um isolado de uma cultura de catarro é um patógeno ou não. Aqui, PMN = Polimorfonuclear; SEC = Células Epiteliais Escamosas; LPF = Campo de Baixo Energia.

[00426] • A população CE consistiu em todos os sujeitos ITT que receberam artigo de teste, tiveram uma qualificação CABP, uma avaliação de resultado, e atingiu todos os critérios avaliáveis detalhados na SAP.

[00427] • A população CE-EOT/PTE consistiu em todos os sujeitos de segurança randomizados que receberam qualquer quantidade de artigo de teste ativo, tiveram a avaliação do pesquisador completada de resposta clínica na visita de EOT/PTE, sem nenhuma resposta clínica indeterminada e atingiu critérios clínicos relacionados com as avaliações requeridas. Aqui, CE = Clinicamente Avaliável; EOT = Final de tratamento; PTE = Avaliação Pós Terapia.

[00428] • A população microbiologicamente avaliável (ME) inclui sujeitos na população CE que têm pelo menos 1 patógeno causativo na Triagem.

[00429] • A ME-EOT/PTE consistiu em todos os sujeitos tanto na população microITT quanto na CE-EOT/PTE.

[00430] • A população de Segurança consiste em todos os sujeitos randomizados que receberam artigo de teste.

[00431] • As várias populações de estudo alistadas no estudo, como definidas acima, são listadas abaixo.

População	Composto 1 n (%)	Moxifloxacina n (%)	Todos os Sujeitos n (%)
ITT	386	388	774
Segurança	382 (99,0)	388 (100,0)	770 (99,5)
microITT	204 (52,8)	182 (46,9)	386 (49,9)
MicroITT expandido	218 (56,5)	198 (51,0)	416 (53,7)
CE-EOT	357 (92,5)	357 (92,0)	714 (92,2)
CE-PTE	340 (88,1)	345 (88,9)	685 (88,5)
ME-EOT	193 (50,0)	172 (44,3)	365 (47,2)
ME-PTE	188 (48,7)	169 (43,6)	357 (46,1)

[00432] *b) Dados Demográficos de Sujeito e Características de Linha de Base*

[00433] Estatísticas descritivas, pelo ramo de tratamento, foram providas para o seguinte: Disposição do sujeito (artigo de teste completado, descontinuou o artigo de teste por razões de descontinuação, estudo completado, e estudo descontinuado por razão para descontinuação); Desvios de protocolo; informação de fundo de CABP (Dados Demográficos do Sujeito: idade (anos), gênero, raça, altura (cm), peso (kg), Índice de Massa

Corporal (BMI) (kg/m^2)); Classe do Risco PORT; e Históricos médicos e condições médicas contínuas.

[00434] A linha de base demográfica e variáveis médicas foram analisadas usando um teste exato de Fisher de 2 lados (para as variáveis categóricas) ou um teste da Soma de Pontos de Wilcoxon de 2 lados (para as variáveis ordinárias e contínuas).

[00435] Os resultados selecionados destas análises foram compilados nas tabelas abaixo.

[00436] Disposição do Sujeito - População ITT

Parâmetro / Categoria	Composto 1 (N = 386) n (%)	Moxifloxacina (N = 388) n (%)	Todos os Sujeitos (N = 774) n (%)	valor <i>p</i>
Aleatorizado	386 (100,0)	388 (100,0)	774 (100,0)	
Tratamento de Estudo Completado ^[1]	352 (91,2)	346 (89,2)	698 (90,2)	
Prematuramente Descontinuado do Tratamento de Estudo	34 (8,8)	42 (10,8)	76 (9,8)	0,3981
Razão para a Descontinuação Prematura do Tratamento de Estudo				
Evento Adverso	17 (4,4)	28 (7,2)	45 (5,8)	
Perda do acompanhamento	0	1 (0,3)	1 (0,1)	
Retirada pelo Sujeito	4 (1,0)	3 (0,8)	7 (0,9)	
Decisão Médica	3 (0,8)	9 (2,3)	12 (1,6)	
Morte	4 (1,0)	1 (0,3)	5 (0,6)	
Outro	6 (1,6)	0	6 (0,8)	
Estudo Completado ^[2]	356 (92,2)	362 (93,3)	718 (92,8)	
Prematuramente Descontinuado do Estudo	30 (7,8)	26 (6,7)	56 (7,2)	0,5819
Razão para a Descontinuação Prematura do Estudo				
Evento Adverso	7 (1,8)	9 (2,3)	16 (2,1)	
Perda do acompanhamento	0	3 (0,8)	3 (0,4)	
Retirada pelo Sujeito	7 (1,8)	8 (2,1)	15 (1,9)	
Decisão Médica	0	1 (0,3)	1 (0,1)	
Morte	6 (1,6)	3 (0,8)	9 (1,2)	
Outro	10 (2,6)	2 (0,5)	12 (1,6)	

[00437] [1] Sumário dos sujeitos que completaram o Tratamento de Estudo.

[00438] [2] Sumário dos sujeitos que completaram o estudo (*isto é*, receberam pelo menos uma dose do artigo de teste e completadas EOT, PTE e

Acompanhamento).

[00439] As porcentagens têm base na população de ITT. Os valores *ps* para as diferenças entre os grupos de tratamento são do teste exato de *Fisher*. O número de sujeitos que descontinuaram prematuramente o tratamento de estudo devido a um evento adverso podem não coincidir com as contagens nas tabelas de eventos adversos considerando que algumas razões para as descontinuações são codificadas como morte ao invés do Evento Adverso. Os sujeitos aleatorizados mas não tratados (total *n* = 4) são contados na categoria “Outro”. O número total de mortes são de 12 (8 omadaciclina e 4 moxifloxacina). EOT = Final de tratamento; PTE = Avaliação Pós Tratamento.

[00440] Disposição do Sujeito – População de CE-PTE

Parâmetro/ Categoria	Composto 1 (N = 340) n (%)	Moxifloxacina (N = 345) n (%)	Todos os Sujeitos (N = 685) n (%)	valor <i>p</i>
Aleatorizado	340 (100,0)	345 (100,0)	685 (100,0)	
Tratamento de Estudo Completado ^[1]	322 (94,7)	317 (91,9)	639 (93,3)	
Prematuramente Descontinuado do Tratamento de Estudo	18 (5,3)	28 (8,1)	46 (6,7)	0,1694
Razão para a Descontinuação Prematura do Tratamento de Estudo				
Evento Adverso	12 (3,5)	19 (5,5)	31 (4,5)	
Perda do acompanhamento	0	0	0	
Retirada pelo Sujeito	0	0	0	
Decisão Médica	3 (0,9)	8 (2,3)	11 (1,6)	
Morte	3 (0,9)	1 (0,3)	4 (0,6)	
Outro	0	0	0	
Estudo Completado ^[2]	330 (97,1)	339 (98,3)	669 (97,7)	
Prematuramente Descontinuado do Estudo	10 (2,9)	6 (1,7)	16 (2,3)	0,3234
Razão para a Descontinuação Prematura do Estudo				
Evento Adverso	4 (1,2)	2 (0,6)	6 (0,9)	
Perda do acompanhamento	0	0	0	
Retirada pelo Sujeito	1 (0,3)	0	1 (0,1)	
Decisão Médica	0	1 (0,3)	1 (0,1)	
Morte	5 (1,5)	3 (0,9)	8 (1,2)	
Outro	0	0	0	

[00441] [1] Sumário dos sujeitos que completaram o tratamento de estudo.
[2] Sumário dos sujeitos que completaram o estudo (*isto é*,

receberam pelo menos uma dose do artigo de teste e EOT, PTE e acompanhamento completos).

[00442] As porcentagens na tabela acima têm base na população de CE-PTE. Os valores ps para as diferenças entre os grupos de tratamento foram do teste exato de *Fisher*. O número de sujeitos descontinuando prematuramente o tratamento de estudo devido a um evento adverso pode não coincidir com as contagens nas tabelas de eventos adversos considerando que algumas razões para as descontinuações foram codificadas como morte ao invés de evento adverso.

[00443] Características Demográficas e de Linha de Base – População de Segurança

Características	Composto 1 (N = 382)	Moxifloxacina (N = 388)	Todos os Sujeitos (N = 770)	valor <i>p</i>
Gênero, n (%)				
n	382	388	770	
Feminino	177 (46,3)	169 (43,6)	346 (44,9)	
Masculino	205 (53,7)	219 (56,4)	424 (55,1)	0,4689
Raça, n (%)				
n	382	388	770	
Branca	353 (92,4)	355 (91,5)	708 (91,9)	
Negra ou Africana Americana	11 (2,9)	7 (1,8)	18 (2,3)	
Asiática	17 (4,5)	18 (4,6)	35 (4,5)	
Índio Americano ou Nativo do Alaska	0	2 (0,5)	2 (0,3)	
Havaiano Nativo ou Outro Insulano do Pacífico	0	0	0	
Outro	1 (0,3)	6 (1,5)	7 (0,9)	0,1762
Etnia, n (%)				
n	382	388	770	
Hispânica ou Latina	8 (2,1)	14 (3,6)	22 (2,9)	
Não Hispânica ou Latina	370 (96,9)	370 (95,4)	740 (96,1)	
Não Relatada/Desconhecida	4 (1,0)	4 (1,0)	8 (1,0)	0,4465
Idade (anos)				
n	382	388	770	
Média (SD)	60,9 (15,18)	62,1 (15,21)	61,5 (15,20)	
Mediana	61,0	63,0	62,0	
Mín, Máx	19, 97	19, 94	19, 97	0,1394
Idade Categórica (anos), n (%)				
n	382	388	770	
18-45	61 (16,0)	61 (15,7)	122 (15,8)	
>45-65	171 (44,8)	155 (39,9)	326 (42,3)	
>65	150 (39,3)	172 (44,3)	322 (41,8)	0,3303

Características	Composto 1 (N = 382)	Moxifloxacina (N = 388)	Todos os Sujeitos (N = 770)	valor <i>p</i>
>75	74 (19,4)	83 (21,4)	157 (20,4)	
Altura (cm)				
N	382	388	770	
Média (SD)	168,6 (9,90)	168,5 (9,84)	168,6 (9,87)	
Mediana	169,0	168,0	169,0	
Mín, Máx	137, 196	135, 198	135, 198	0,8528
Peso (kg)				
n	382	388	770	
Média (SD)	77,67 (18,018)	78,00 (17,861)	77,83 (17,928)	
Mediana	76,00	77,50	77,00	
Mín, Máx	36,0, 147,0	28,0, 145,2	28,0, 147,0	0,9687
BMI (kg/m ²)				
n	382	388	770	
Média (SD)	27,26 (5,763)	27,42 (5,791)	27,34 (5,774)	
Mediana	26,28	26,50	26,36	
Mín, Máx	16,0, 50,6	12,6, 54,7	12,6, 54,7	0,6103
Função Renal (Lab Local), n (%)				
N	382	388	770	
Função renal normal [CrCl>80 ml/min]	186 (48,7)	207 (53,4)	393 (51,0)	
Diminuição da capacidade renal branda [CrCl>50-80 ml/min]	127 (33,2)	119 (30,7)	246 (31,9)	
Diminuição da capacidade renal mod. [CrCl 30-50 ml/min]	69 (18,1)	62 (16,0)	131 (17,0)	
Diminuição da capacidade renal severa [CrCl <30 ml/min]	0	0	0	0,4245
Contagem PORT (real)				
n	382	388	770	
Média (SD)	83,1 (16,25)	84,0 (15,99)	83,5 (16,12)	
Mediana	80,0	82,0	81,0	
Mín, Máx	48, 130	36, 136	36, 136	0,1571
Classe de Risco PORT (real)				
n	382	388	770	
I ($0 \leq$ Contagem Port ≤ 50)	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)	
II ($51 \leq$ Contagem Port ≤ 70)	54 (14,1)	54 (13,9)	108 (14,0)	
III ($71 \leq$ Contagem Port ≤ 90)	226 (59,2)	216 (55,7)	442 (57,4)	
IV ($91 \leq$ Contagem Port ≤ 130)	100 (26,2)	115 (29,6)	215 (27,9)	
V (Contagem Port ≥ 131)	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0,7341

[00444] Na tabela acima, a Idade é calculada a partir da data de nascimento para a data de consentimento informado. Os valores *ps* para as diferenças entre os grupos de tratamento são do teste exato de *Fisher* (para as variáveis categóricas) ou Teste da Soma de Pontos de Wilcoxon (para as variáveis contínuas). Para cada um dos parâmetro categóricos, o denominador para o percentual é o número de sujeitos que tiveram aquele parâmetro

avaliado. A Contagem Port (real) e Classe de Risco PORT (real) têm base na Contagem port (derivada/corrigida) da CRF.

[00445] Características Demográficas e de Linha de Base - População CE-PTE

Características	Omadaciclina (N = 340)	Moxifloxacina (N = 345)	Todos os Sujeitos (N = 685)	valor p
Gênero, n (%)				
n	340	345	685	
Feminino	154 (45,3)	152 (44,1)	306 (44,7)	
Masculino	186 (54,7)	193 (55,9)	379 (55,3)	0,7590
Raça, n (%)				
n	340	345	685	
Branca	312 (91,8)	316 (91,6)	628 (91,7)	
Negra ou Afroamericana	11 (3,2)	6 (1,7)	17 (2,5)	
Asiático	16 (4,7)	17 (4,9)	33 (4,8)	
Índio Americano ou Nativo do Alaska	0	2 (0,6)	2 (0,3)	
Havaiano Nativo ou Outro Insulano do Pacífico	0	0	0	
Outro	1 (0,3)	4 (1,2)	5 (0,7)	0,3022
Etnia, n (%)				
n	340	345	685	
Hispanica ou Latina	8 (2,4)	8 (2,3)	16 (2,3)	
Não Hispanica ou Latina	328 (96,5)	335 (97,1)	663 (96,8)	
Não Relatada/Desconhecida	4 (1,2)	2 (0,6)	6 (0,9)	0,9061
Idade (anos)				
n	340	345	685	
Média (SD)	61,3 (15,34)	62,2 (15,12)	61,8 (15,23)	
Mediana	61,0	63,0	63,0	
Mín, Máx	19, 97	19, 94	19, 97	0,3188
Idade Categórica (anos), n (%)				
n	340	345	685	
18-45	55 (16,2)	52 (15,1)	107 (15,6)	
>45-65	145 (42,6)	141 (40,9)	286 (41,8)	
>65	140 (41,2)	152 (44,1)	292 (42,6)	0,7574
>75	70 (20,6)	75 (21,7)	145 (21,2)	
Altura (cm)				
n	340	345	685	
Média (SD)	168,8 (9,84)	168,5 (9,82)	168,7 (9,82)	
Mediana	169,0	168,0	169,0	
Mín, Max	137, 196	135, 198	135, 198	0,7520
Peso (kg)				
n	340	345	685	
Média (SD)	77,70 (17,203)	78,20 (18,029)	77,95 (17,613)	
Mediana	75,80	78,00	77,00	
Mín, Máx	38,7, 136,0	28,0, 145,2	28,0, 145,2	0,8760
BMI (kg/m²)				
n	340	345	685	

Características	Omadaciclina (N = 340)	Moxifloxacina (N = 345)	Todos os Sujeitos (N = 685)	valor p
Média (SD)	27,25 (5,623)	27,48 (5,821)	27,37 (5,721)	
Mediana	26,23	26,57	26,37	
Mín, Máx	16,5, 50,6	12,6, 54,7	12,6, 54,7	0,5139
Função Renal (Lab Local), n (%)				
n	340	345	685	
Função renal normal [CrCl>80 ml/min]	164 (48,2)	180 (52,2)	344 (50,2)	
Diminuição da capacidade renal branda [CrCl >50-80 ml/min]	119 (35,0)	112 (32,5)	231 (33,7)	
Diminuição da capacidade renal mod. [CrCl 30-50 ml/min]	57 (16,8)	53 (15,4)	110 (16,1)	
Diminuição da capacidade renal severa [CrCl <30 ml/min]	0	0	0	0,5897
Contagem Port (Real)				
n	340	345	685	
Média (SD)	83,5 (15,98)	83,6 (15,19)	83,6 (15,57)	
Mediana	80,0	82,0	81,0	
Mín, Máx	51, 130	53, 123	51, 130	0,5004
Risco Classe PORT (real)				
n	340	345	685	
I ($0 \leq \text{Contagem Port} \leq 50$)	0	0	0	
II ($51 \leq \text{Contagem Port} \leq 70$)	45 (13,2)	49 (14,2)	94 (13,7)	
III ($71 \leq \text{Contagem Port} \leq 90$)	204 (60,0)	202 (58,6)	406 (59,3)	
IV ($91 \leq \text{Contagem Port} \leq 130$)	91 (26,8)	94 (27,2)	185 (27,0)	
V ($\text{Contagem Port} \geq 131$)	0	0	0	0,9048

[00446] Na tabela acima, a Idade é calculada a partir da data de nascimento até a data de consentimento informada. O valor *ps* para as diferenças entre os grupos de tratamento são do teste exato de *Fisher* (para variáveis categóricas) ou Teste da Soma de Pontos de Wilcoxon (para as variáveis contínuas). Para cada parâmetro categórico, o denominador para a porcentagem é o número de sujeitos que tiveram aquele parâmetro avaliado. A Contagem Port (real) e Classe de Risco PORT (real) têm base na Contagem Port (derivada/corrigida) da CRF.

[00447] *c) Análise de Eficácia*

[00448] Para todas as análises de eficácia, os dados do sujeito foram analisados no grupo ao qual o sujeito foi aleatorizado.

[00449] A seguinte tabela sumariza os resultados de análise primários para a resposta clínica precoce determinada 72 a 120 horas depois da primeiro infusão do artigo de teste na população de ITT.

Resultado de Eficácia	Composto 1 (N = 386) n (%)	Moxifloxacina (N = 388) n (%)	Diferença (95% CI)
Sucesso Clínico	313 (81,1)	321 (82,7)	-1,6 (-7,1, 3,8)
Falha Clínica ou Indeterminado	73 (18,9)	67 (17,3)	
Falha Clínica	49 (12,7)	47 (12,1)	
Indeterminado	24 (6,2)	20 (5,2)	

[00450] CI = Intervalo de confiança. A diferença foi a diferença observada na Taxa de Sucesso Clínico precoce entre o composto 1 e os grupos de moxifloxacina. 95% do CI foi construído com base no método de Miettinen e Nurminen sem estratificação. As porcentagens tiveram base no número de sujeitos em cada grupo de tratamento.

[00451] A taxa de Sucesso Clínico precoce (de 72 a 120 horas) na população de ITT, para tanto para o Composto 1 quanto para a Moxifloxacina, são descritos na FIG. 2. Ver os pares de barras mais à esquerda. Os dados mostram que a diferença observada de -1,6 % na taxa de Sucesso Clínico está bem dentro da margem de 10 % da não inferioridade estatística entre -7,1 % e 3,8 %, a 95 % de CI (Intervalo de confiança), e assim, o ponto de eficácia primária (para a aprovação do FDA) foi atingido.

[00452] Para a Variável de Eficácia de Resposta Clínica Precoce (Sucesso Clínico, Falha Clínica ou Indeterminado), uma Resposta Indeterminada foi incluída no denominador para o cálculo da porcentagem de sujeitos com um Sucesso Clínico na população de ITT e assim, foi essencialmente considerada como uma Falha Clínica para o propósito da análise primária.

[00453] A seguinte tabela resume a resposta clínica global na visita de PTE com base na Avaliação do Pesquisador das populações de ITT e CE-PTE.

População	Resultado de Eficácia	Composto 1 n (%)	Moxifloxacina n (%)	Diferença (95% CI) ^[1]
ITT		(N = 386)	(N = 388)	
	Sucesso Clínico	338 (87,6)	330 (85,1)	2,5 (-2,4, 7,4)
	Falha Clínica ou Indeterminado	48 (12,4)	58 (14,9)	

População	Resultado de Eficácia	Composto 1 n (%)	Moxifloxacina n (%)	Diferença (95% CI) ^[1]
	Falha Clínica	32 (8,3)	42 (10,8)	
	Indeterminado	16 (4,1)	16 (4,1)	
CE-PTE		(N = 340)	(N = 345)	
	Sucesso Clínico	316 (92,9)	312 (90,4)	2,5 (-1,7, 6,8)
	Falha Clínica	24 (7,1)	33 (9,6)	

[00454] [1] 95 % da CI foi construída com base no método de Miettinen e Nurminen sem estratificação.

[00455] CI = Intervalo de confiança; A diferença foi a diferença observada na taxa de Sucesso Clínico global em PTE entre o composto 1 e grupos Moxifloxacina. A Resposta Clínica Global em PTE teve base na Avaliação do Pesquisador nas visitas EOT e PTE. As porcentagens tiveram base no número de sujeitos em cada grupo de tratamento. EOT = Final de tratamento; PTE = Avaliação Pós Tratamento.

[00456] As taxas de resposta clínica global na visita PTE com base na Avaliação do Pesquisador da população de ITT e da população CE-PTE, tanto para o Composto 1 quanto para Moxifloxacina, também são descritas na FIG. 2. Ver os pares bares de barra médios (ITT) e os mais a direita (CE-PTE). Os dados mostram que a diferença observada de 2,5 % na razão da resposta clínica global na população de ITT está dentro da margem de 10 % da não inferioridade estatística entre -2,4 % e 7,4 %, no CI de 95 % (Intervalo de confiança); e que a diferença observada de 2,5 % na taxa de resposta clínica global na população CE-PTE está dentro da margem de 10 % da não inferioridade estatística entre -1,7 % e 6,8 %, no CI de 95 % (Intervalo de confiança). Assim, o ponto de eficácia secundário (para a aprovação do FDA) também é atingida.

[00457] Para a avaliação de resposta clínica do pesquisador na Variável de Eficácia de PTE (Sucesso Clínico, Falha Clínica ou Indeterminado na população de ITT e Sucesso Clínico e Falha Clínica na população CE), uma Resposta Indeterminada foi incluída no denominador para o cálculo da

porcentagem de sujeitos com um Sucesso Clínico na população de ITT e assim, foi essencialmente considerada uma Falha Clínica para o propósito da análise primária para o EMA.

[00458] Para demonstrar que a eficácia do Composto 1 não foi inferior à moxifloxacina no tratamento de adultos com CABP, as seguintes hipóteses foram avaliadas pela análise da taxa de sucessos clínicos.

[00459] A hipótese nula e a hipótese alternada para o ponto final da Resposta Clínica Precoce foram avaliadas na população de ITT como segue:

$$H_0: \theta_T - \theta_C \leq -\Delta$$

$$H_{ai}: \theta_T - \theta_C > -\Delta$$

[00460] Onde a taxa de Sucesso Clínico para o regime de Composto 1 foi θ_T e para moxifloxacina é θ_C . Δ foi a margem de não inferioridade (NI) e foi de 0,10 (ou 10 %).

[00461] As hipóteses nulas e alternativas similares podem ser ajustada com um Δ de 0,10 para o ponto final de PTE. Para o ponto final da Resposta Clínica Inicial (FDA), um método de Intervalo de confiança (CI) de 2 lados de 95 % para a diferença das taxas de Sucesso Clínico (usando a estimativa de ponto da diferença: A proporção de resposta do Composto 1 menos a proporção de resposta de moxifloxacina) foi usada para testar o NI do ramo do composto 1 se comparado com o ramo de moxifloxacina na população de ITT. O CI de 95 % foi calculado usando o método não estratificado proposto por Miettinen e Nurminen (*Statistics in Medicine* 4: 213-226, 1985). O Composto 1 é considerado não inferior à moxifloxacina se o limite inferior do CI é maior do que -0,10 (ou -10 %). Este conceito é expressado como “dentro da margem de 10 % de não inferioridade.”

[00462] Para a Avaliação de resposta clínica do pesquisador nas análises de eficácia primárias (EMA) em PTE nas populações tanto ITT quanto CE, um método de CI a 97,5 % de 2 lados para a diferença das taxas de sucessos clínicos (usado a estimativa de ponto da diferença: A proporção

da resposta do Composto 1 menos a proporção da resposta de moxifloxacina) foi usada para testar o ramo NI do composto 1 comparado com o ramo de moxifloxacina naqueles sujeitos com uma Classe de Risco PORT de III ou mais alta. A CI de 97,5% foi calculada usando o método estratificado (para os fatores de estratificação de aleatorização) proposto por Miettinen e Nurminen. O Composto 1 é considerado não inferior à moxifloxacina se o limite do CI é maior do que -0,10 (ou -10%).

[00463] A Resposta Clínica Precoce e a Avaliação de Resposta Clínica do Pesquisador em PTE foram testadas separadamente e não tiveram pontos finais co-primários. A probabilidade para aprovar um fármaco ineficaz com base na eficácia de PTE foi de 1,25 %, independente do resultado para o ponto final da Resposta Clínica Precoce e *vice-versa*. Um ajuste seria necessário se o proveito em pelo menos 1 ponto final resultasse na aprovação global, caso o qual não ocorreu aqui. Além disso, nenhum ajuste de alfa foi necessário para os pontos finais da eficácia co-primária para a EMA (populações de ITT e CE) visto que o NI deve ser mostrado em ambas as populações para concluir o NI. Consequentemente não houve um ajuste para pontos finais múltiplos.

[00464] As análises adicionais e de sensibilidade dos Resultados de Eficácia Primários (Resposta Clínica Precoce e Avaliação de Resposta Clínica do Pesquisador em PTE) foram realizadas. Se a hipótese nula da inferioridade foi rejeitada para a Resposta Clínica Precoce na população de ITT e a proporção de resposta de sucesso observada para o Composto 1 é maior do que a proporção observada para moxifloxacina, uma análise estatística formal da superioridade seria conduzida. Se o limite inferior do CI de 2 lados para a diferença de tratamento é maior do que 0 %, o Composto 1 será considerado superior à moxifloxacina.

[00465] O Resultado de Eficácia primário também foi avaliado separadamente através dos fatores de estratificação da Classe de Risco PORT,

receita da terapia antibacteriana permitida nas 72 horas antes do Tratamento de Estudo e extrato de região geográfica pelo grupo de tratamento. Para cada extrato de Classe de Risco PORT, cada um antes do estrato da terapia antibacteriana e cada estrato de região geográfica, um CI de 95 % de dois lados para a diferença observada nas taxas de Resposta Clínica Precoce foi calculado para a população de ITT. As análises de subgrupo adicionais do Resultado de Eficácia primário podem ter sido conduzidas como análises descritivas.

[00466] As seguintes duas tabelas resumem a resposta clínica global na visita PTE com base na Avaliação do Pesquisador pela Classe de Risco PORT na população de ITT e na população de CE-PTE, respectivamente.

[00467] Resposta clínica global na visita de PTE com base na Avaliação do Pesquisador por Classe de Risco PORT na população de ITT

Resultado de Eficácia da Classe de Risco PORT	Classe de Risco PORT como Aleatorizado			Classe de Risco PORT Real ^[1]		
	Composto 1 (N = 386) n (%)	Moxifloxacina (N = 388) n (%)	Diferença (CI)	Composto 1 (N = 386) n (%)	Moxifloxacina (N = 388) n (%)	Diferença (CI)
Risco PORT Classe II ^[2]	56	56		57	56	
Sucesso Clínico	45 (80,4)	47 (83,9)	-3,6 (-18,2, 11,0) ^[4]	47 (82,5)	47 (83,9)	-1,5 (-15,7, 12,8) ^[4]
Falha Clínica ou Indeterminado	11 (19,6)	9 (16,1)		10 (17,5)	9 (16,1)	
Falha Clínica	6 (10,7)	7 (12,5)		5 (8,8)	7 (12,5)	
Indeterminado	5 (8,9)	2 (3,6)		5 (8,8)	2 (3,6)	
Risco PORT Classe IIIV	330	332		329	331	
Sucesso Clínico	293 (88,8)	283 (85,2)	3,5 (-1,6, 8,7) ^[4]	291 (88,4)	282 (85,2)	3,3 (-1,9, 8,5) ^[4]
						(-2,7, 9,3) ^[5]
Falha Clínica ou Indeterminado	37 (11,2)	49 (14,8)		38 (11,6)	49 (14,8)	
Falha Clínica	26 (7,9)	35 (10,5)		27 (8,2)	35 (10,6)	
Indeterminado	11 (3,3)	14 (4,2)		11 (3,3)	14 (4,2)	
Risco PORT Classe III	241	232		227	216	
Sucesso Clínico	217 (90,0)	201 (86,6)	3,4 (-2,4, 9,4) ^[4]	206 (90,7)	190 (88,0)	2,8 (-3,0, 8,7) ^[4]
Falha Clínica ou Indeterminado	24 (10,0)	31 (13,4)		21 (9,3)	26 (12,0)	
Falha Clínica	17 (7,1)	21 (9,1)		16 (7,0)	18 (8,3)	
Indeterminado	7 (2,9)	10 (4,3)		5 (2,2)	8 (3,7)	
Risco PORT Classe IV ^[3]	89	100		102	116	
Sucesso Clínico	76 (85,4)	82 (82,0)	3,4 (-7,5, 14,0) ^[4]	85 (83,3)	93 (80,2)	3,2 (-7,4, 13,4) ^[4]
Falha Clínica ou Indeterminado	13 (14,6)	18 (18,0)		17 (16,7)	23 (19,8)	
Falha Clínica	9 (10,1)	14 (14,0)		11 (10,8)	17 (14,7)	
Indeterminado	4 (4,5)	4 (4,0)		6 (5,9)	6 (5,2)	

[00468] As taxas de resposta clínica global na visita com base na Avaliação do Pesquisador da população de ITT limitadas para os sujeitos de Risco PORT Classe III/IV reais, tanto para o Composto 1 quanto para Moxifloxacina, são descritas na FIG. 3. Ver os pares de barra nas esquerda. Os dados mostram que a diferença observada de 3,3 % na taxa de resposta clínica global está dentro da margem de 10 % da não inferioridade estatística entre -2,7 % e 9,3 %, em 97,5 % de CI (Intervalo de confiança). Assim, um dos pontos de eficácia co-primários (para a aprovação de EMA) é atingido.

[00469] Resposta clínica global na visita de PTE com base na Avaliação do Pesquisador através da Classe de Risco PORT na população de CE-PTE

	Classe de Risco PORT como Aleatorizado			Classe de Risco PORT Real ^[1]		
Risco PORT Classe Resultado de Eficácia	Composto 1 (N = 340) n (%)	Moxifloxacina (N = 345) n (%)	Diferença (CI)	Composto 1 (N = 340) n (%)	Moxifloxacina (N = 345) n (%)	Diferença (CI)
Risco PORT Classe II	44	48		45	49	
Sucesso Clínico	41 (93,2)	44 (91,7)	1,5 (-11,2, 13,9) ^[4]	43 (95,6)	44 (89,8)	5,8 (-6,1, 18,1) ^[4]
Falha Clínica	3 (6,8)	4 (8,3)		2 (4,4)	5 (10,2)	
Risco PORT Classe IIIV	296	297		295	296	
Sucesso Clínico	275 (92,9)	268 (90,2)	2,7 (-1,9, 7,3) ^[4]	273 (92,5)	268 (90,5)	2,0 (-2,6, 6,6) ^[4]
Falha Clínica						(-3,2, 7,4) ^[5]
Risco PORT Classe III	216	212		204	202	
Sucesso Clínico	202 (93,5)	193 (91,0)	2,5 (-2,7, 7,8) ^[4]	191 (93,6)	186 (92,1)	1,5 (-3,6, 6,9) ^[4]
Falha Clínica	14 (6,5)	19 (9,0)		13 (6,4)	16 (7,9)	
Risco PORT Classe IV	80	85		91	94	
Sucesso Clínico	73 (91,3)	75 (88,2)	3,0 (-6,8, 12,8) ^[4]	82 (90,1)	82 (87,2)	2,9 (-6,7, 12,5) ^[4]
Falha Clínica	7 (8,8)	10 (11,8)		9 (9,9)	12 (12,8)	

[1] A classe de Risco PORT real foi baseada na Contagem port (derivada/corrigida) da CRF.

[2] Também inclui 4 sujeitos com um Risco PORT Classe de I real.

[3] Também inclui 1 sujeito com um Risco PORT Classe de V real.

[4] O CI de 95 % não estratificado foi construído com base no método de Miettinen e Nurminen sem estratificação.

[5] O CI de 97,5 % estratificado foi ajustado para o uso de antibióticos anteriores (sim e não) construído com base no método de Miettinen e Nurminen com estratificação, usando os pesos de Cochran-Mantel-Haenszel como pesos de estrato.

CI = Intervalo de confiança; PTE = Avaliação Pós Tratamento. A Diferença foi a diferença observada na taxa de Sucesso Clínico global na PTE entre os grupos de composto 1 e Moxifloxacina. As porcentagens foram baseadas no número de sujeitos em cada grupo de tratamento dentro de cada uma das Classes de Risco PORT.

[00470] As taxas de resposta clínica global na visita de PTE com base na avaliação do pesquisador da população de CE-PTE, limitadas aos pacientes com PORT III/IV CABP, tanto para o Composto 1 quanto moxifloxacina, também são descritas na FIG. 3. Ver os pares de barra da direita. O dados mostram que a diferença de 2,0 % observada na taxa de resposta clínica global está dentro da margem de 10 % de não inferioridade entre -3,2 % e 7,4 %, no CI de 97,5 % (Intervalo de confiança). Assim um outro do ponto de eficácia co-primária (para aprovação da EMA) também foi atingida.

[00471] As análises de sensibilidade incluem: conduzir uma análise ajustada do Resultado de Eficácia primário com base na camada social aleatorizada e separadamente, com base na camada social à qual o sujeito de fato pertence, e conduzir uma análise onde todos os sujeitos com uma Resposta Indeterminada são considerados Sucesso Clínicos.

[00472] *d) Análise de Variáveis Secundárias*

[00473] O número e porcentagem de sujeitos classificados como um Sucesso Clínico, Falha Clínica e Indeterminado pela Avaliação do pesquisador em PTE nas populações ITT e CE (por definição os sujeitos com uma Resposta Indeterminada foram excluídos da população CE) foram calculados para cada grupo de tratamento. Um CI de 95% não ajustado de 2 lados foi construído para a diferença observada na taxa de Sucesso Clínico usando o método de Miettinen e Nurminen. Para a Avaliação do Pesquisador de resposta clínica em PTE nas populações ITT e CE o CI de 95% foi apenas para os propósitos descritivos e nenhuma conclusão de NI foi feita. O número e a porcentagem de sujeitos em cada grupo de tratamento em cada categoria de resposta para Resposta Clínica Precoce foram apresentados para a população microITT. O número e porcentagem de sujeitos que foram classificados como um Sucesso Clínico e Falha Clínica pelo pesquisador na visita PTE na população ME foram calculados. 95% de CI não ajustado de dois lados foi construído para a diferença observada nas taxas de Sucesso

Clínico usando o método de Miettinen e Nurminen.

[00474] O número e porcentagem de sujeitos com uma Resposta Clínica Precoce de sucesso e uma Avaliação do Pesquisador de resposta clínica na PTE de Sucesso Clínico pelo patógeno foram providos nas populações microITT e ME. Todas as causas de mortalidade (ACM) em 15 e 30 dias depois da primeira dose do artigo de teste foi resumida na população de ITT. Os sujeitos que perderam o acompanhamento foram considerados mortos para esta análise. Uma CI de 95% de 2 lados não ajustada para a diferença observada nas taxas de mortalidade foi calculada para ACM.

[00475] *e) Análises de Variáveis de Eficácia Adicional*

[00476] As análises de eficácia adicional foram conduzidas para sustentar os resultados de eficácia dos resultados primários e secundários. As CIs foram determinadas para propósitos descritivos, mas nenhuma conclusão de NI foi feita. O número e porcentagem de sujeitos classificados como um Sucesso Clínico, Falha Clínica e Indeterminados pela Avaliação do Pesquisador em EOT nas populações ITT e CE (por definição sujeitos com uma Resposta Indeterminada foram excluídos da população CE) foram calculados. Uma CI de 95% de 2 lados, não ajustada foi construída para a diferença observada na taxa de Sucesso Clínico usando o método de Miettinen e Nurminen. O número e porcentagem de sujeitos com estabilização de sinais vitais e sinais clínicos/resultados laboratoriais associados com CABP em 72 a 120 horas após a primeira dose do artigo de teste foram apresentados pelo grupo de tratamento na população de ITT. Estes incluem temperatura corporal (nenhuma febre ou hipotermia), SBP (> 90 mm Hg), frequência cardíaca (< 90 bpm), RR (< 20 respirações/minuto), PaO_2 (≥ 60 mm Hg por ABG ou saturação de oxigênio $\geq 90\%$ pela oximetria de pulso), os resultados de exame físico (nenhum resultado da consolidação pulmonar), contagem WBC (< 12.000 células/ mm^3 ou ≥ 4.000 células/ mm^3) ou neutrófilos imaturos ($< 15\%$). Um sumário (número e porcentagem de

sujeitos) da avaliação de sinais clínicos e sintomas de CABP em cada ponto de tempo por todo o estudo foi apresentado pelo grupo de tratamento na população de ITT. O número e porcentagem de sujeitos com resolução de sinais e sintomas presentes na Triagem (de volta para a situação de pré-CABP) também foram providos pela visita de estudo. O número e porcentagem de sujeitos sem nenhuma piora de sintomas clínicos de CABP e com a ausência de novos sintomas de CABP foram providos pelo grupo de tratamento na população de ITT.

[00477] Os resultados microbiológicos por sujeito e por patógeno foram providos para as populações microITT e ME nas vistas EOT e PTE. Por exemplo, a tabela abaixo resume o Sucesso Clínico global na vista PTE na população microITT, com base na Avaliação do Pesquisador pelo patógeno da linha de base dos espécimes de sangue, espécimes respiratórios, testes de antígeno urinário, e/ou sorologia.

Patógeno da linha de base	Composto 1 (N = 204)		Moxifloxacina (N = 182)	
	N1	Sucesso Clínico n (%)	N1	Sucesso Clínico n (%)
Bactérias Gram-Positivas (aeróbios)	61	52 (85,2)	56	49 (87,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^[1]	43	37 (86,0)	34	31 (91,2)
MDRSP	7	7 (100,0)	6	6 (100,0)
PSSP	26	23 (88,5)	22	21 (95,5)
Resistente a Macrolídeo	10	10 (100,0)	5	5 (100,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	8 (72,7)	11	9 (81,8)
MRSA	0	0	1	1 (100,0)
MSSA	11	8 (72,7)	10	8 (80,0)
<i>Streptococcus Beta Hemolítica</i>	2	2 (100,0)	3	1 (33,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2 (100,0)	3	1 (33,3)
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	0	1	0
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)
<i>Streptococcus gordonii</i>	0	0	1	1 (100,0)
<i>Streptococcus mitis</i>	3	3 (100,0)	5	3 (60,0)
Grupo de <i>Streptococcus mitis</i>	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)
<i>Streptococcus oralis</i>	1	1 (100,0)	0	0
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	0	0	2	1 (50,0)
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1 (100,0)	3	3 (100,0)
<i>Streptococcus sanguinis</i>	0	0	2	1 (50,0)
<i>Streptococcus sanguis ii</i>	2	2 (100,0)	0	0
Bactérias Gram-Negativas (aeróbios)	79	67 (84,8)	68	55 (80,9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	1 (100,0)
Complexo de <i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	0
<i>Acinetobacter junii</i>	1	1 (100,0)	0	0
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1 (100,0)	0	0

Patógeno da linha de base	Composto 1 (N = 204)		Moxifloxacina (N = 182)	
	N1	Sucesso Clínico n (%)	N1	Sucesso Clínico n (%)
<i>Citrobacter braakii</i>	0	0	1	1 (100,0)
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	1	1 (100,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2 (100,0)	4	3 (75,0)
<i>Escherichia coli</i>	6	4 (66,7)	7	4 (57,1)
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	1 (100,0)	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	32	26 (81,3)	16	16 (100,0)
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	2	2 (100,0)	2	1 (50,0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	18	15 (83,3)	17	13 (76,5)
<i>Klebsiella oxitoca</i>	1	0	4	4 (100,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	10 (76,9)	13	11 (84,6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
<i>Morganella morganii</i>	1	1 (100,0)	0	0
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1 (50,0)	2	2 (100,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2 (66,7)	5	5 (100,0)
<i>Pseudomonas putida</i>	0	0	1	1 (100,0)
<i>Serratia marcescens</i>	1	1 (100,0)	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	2	1 (50,0)
Patógenos atípicos	118	109 (92,4)	106	97 (91,5)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	70	66 (94,3)	57	50 (87,7)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	28	25 (89,3)	28	25 (89,3)
<i>Legionella pneumophila</i> ^[2]	37	35 (94,6)	37	36 (97,3)
Organismos Gram-negativos (anaeróbios)	0	0	1	0
<i>Prevotella oris</i>	0	0	1	0

[00478] [1] Tabulação global de *Streptococcus pneumoniae* inclui identificação apenas de antígeno urinário que não terá dados de susceptibilidade.

[00479] [2] *Legionella pneumophila* pode ser detectada da cultura, sorologia e/ou teste de antígeno urinário. Sujeitos com o mesmo patógeno isolado de espécimes múltiplos são contados apenas uma vez para este patógeno. Os sujeitos com o mesmo patógeno de um espécime do sangue, espécie respiratório, teste de antígeno urinário, e/ou sorologia são contados apenas uma vez para este patógeno. Os sujeitos são contados apenas uma vez nas tabulações globais se eles tivessem mais do que um respectivo patógeno na linha de base.

[00480] PTE = Avaliação Pós Tratamento. N = Número de sujeitos na população microITT. N1 = Número de sujeitos com o patógeno específico da linha de base. n = Número de sujeitos na categoria específica. As

porcentagens estão fundamentadas no número de sujeitos com o patógeno específico da linha de base.

[00481] Para patógenos selecionados que têm 10 ou mais isolados no ramo de tratamento com o composto 1, os dados foram extraídos e mostrados na FIG. 4.

[00482] CIs de 95% de dois lados não ajustados foram providos para a diferença em taxas de resultados microbiologicamente favoráveis por sujeito. Uma análise de concordância de Resposta Clínica Precoce e Avaliação de Resposta Clínica do Pesquisador em PTE no conjunto de análise ITT também foram apresentadas.

[00483] *f) Medidas de Resultado de Segurança*

[00484] As variáveis de segurança incluem a razão de incidência de AEs, mudança nos sinais vitais, parâmetros ECG e resultados de teste de laboratório obtidos durante o curso do estudo.

[00485] As tabelas sumário foram providas para todos os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs), definidos como um AE com uma data e hora de início na ou depois da primeira dose do artigo de teste. AEs foram resumida pela apresentação do número e porcentagem de sujeitos tendo cada TEAE para cada grupo de tratamento pela Classe de Órgão do Sistema (SOC) e termo preferido (PT). As tabulações adicionais proveram sumários pela SOC e PT de sujeitos experienciando SAEs, TEAEs severo, TEAEs julgados estar relacionado com o artigo de teste, TEAEs levando à descontinuação do artigo de teste, TEAEs levando à interrupção de dose do artigo de teste, e TEAEs de interesse especial.

[00486] A seguinte tabela fornece uma vista geral de Eventos Adversos (AEs) dentro da população de segurança.

	Composto (N = 382)	1 Moxifloxacina (N = 388)	Todos os Sujeitos (N = 770)
Parâmetro	n (%)	n (%)	n (%)
Número Total de AEs	434	520	954
Número Total de TEAEs	376	461	837
Sujeitos com Pelo Menos Um, n (%)			
Eventos Adversos (AE)	170 (44,5)	200 (51,5)	370 (48,1)
TEAE	157 (41,1)	188 (48,5)	345 (44,8)
TEAE Relacionado a Fármaco	39 (10,2)	69 (17,8)	108 (14,0)
TEAE Severo	25 (6,5)	26 (6,7)	51 (6,6)
TEAE Sério	23 (6,0)	26 (6,7)	49 (6,4)
TEAE Sério Relacionado com Fármaco	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
TEAE Sério Levando à Morte*	8 (2,1)	4 (1,0)	12 (1,6)
TEAE Levando à Descontinuação Prematura do Artigo de Teste	21 (5,5)	27 (7,0)	48 (6,2)
TEAE Levando à Descontinuação Prematura do Estudo	7 (1,8)	9 (2,3)	16 (2,1)
TEAE Levando à Interrupção da Dose	0	0	0
TEAEs Sérios Levando à Descontinuação Prematura do Artigo de Teste	10 (2,6)	11 (2,8)	21 (2,7)
Sujeitos que morreram, n (%)			
	8 (2,1)	4 (1,0)	12 (1,6)

* Todas as mortes ocorreram em pacientes >65 anos de idade; frequência compatível com os estudos de CABP recentemente completados.

[00487] As porcentagens são com base na População de Segurança. Um TEAE é definido como um AE ocorrendo depois da primeira dose de artigo de teste ativo. AE = Eventos Adversos; TEAE = Evento Adverso Emergente do Tratamento.

[00488] A seguinte tabela fornece um sumário de TEAEs selecionados pelo Termo Preferido dentro da População de Segurança. Com poucas exceções, os TEAEs selecionados têm uma razão de ocorrência de pelo menos cerca de 2% no grupo de tratamento do composto 1.

	Omadaciclina (N = 382)	Moxifloxacina (N = 388)	Todos os Sujeitos (N = 770)
Termo Preferido (PT)	n (%)	n (%)	n (%)
Sujeitos com pelo menos Um TEAE	157 (41,1)	188 (48,5)	345 (44,8)
Alanina Aminotransferase Aumentada	14 (3,7)	18 (4,6)	32 (4,2)
Hipertensão	13 (3,4)	11 (2,8)	24 (3,1)
Gama-Glutamiltransferase Aumentada	10 (2,6)	8 (2,1)	18 (2,3)
Insônia	10 (2,6)	8 (2,1)	18 (2,3)
Vômito	10 (2,6)	6 (1,5)	16 (2,1)
Constipação	9 (2,4)	6 (1,5)	15 (1,9)
Náusea	9 (2,4)	21 (5,4)	30 (3,9)
Aspartato Aminotransferase Aumentada	8 (2,1)	14 (3,6)	22 (2,9)
Dor de cabeça	8 (2,1)	5 (1,3)	13 (1,7)
...			
Diarreia	4 (1,0)	31 (8,0)	35 (4,5)
Dispepsia	4 (1,0)	2 (0,5)	6 (0,8)
Colite pela <i>Clostridium Difficile</i>	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Infecção pela <i>Clostridium Difficile</i>	0	6 (1,5)	6 (0,8)
Colite pseudomembranosa	0	1 (0,3)	1 (0,1)

[00489] A codificação de Termo Preferido está fundamentada em MedDRA Versão 17.1. As porcentagens são com base na População de Segurança. Um TEAE é definido como um AE ocorrendo depois da primeira dose de artigo de teste ativo. Se um sujeito tem mais do que um TEAE que codifica para a mesma categoria MedDRA, o sujeito é contado apenas uma vez. PTs são classificados pela diminuição da frequência dentro da coluna do Composto 1.

[00490] Assim, está evidente que os eventos gastrointestinais (GI) adversos (AEs, incluindo vômito, náusea, diarreia, e dispepsia) associados com o tratamento com o Composto 1 são brandos.

[00491] A seguinte tabela resume TEAEs selecionados que levam à descontinuação do tratamento.

Classe de Órgão do Sistema (SOC) Termo Preferido (PT)	Composto 1 (N = 382)	Moxifloxacina (N = 388)	Todos os Sujeitos (N = 770)
	n (%)	n (%)	n (%)
Sujeitos com pelo menos Um TEAE Levando à Descontinuação do Fármaco de Estudo	21 (5,5)	27 (7,0)	48 (6,2)

Gastrointestinal Distúrbios	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Vômito	2 (0,5)	0	2 (0,3)
Náusea	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Diarreia	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Dispepsia	0	1 (0,3)	1 (0,1)

[00492] A Codificação da Classe de Órgão do Sistema (SOC) e Termo Preferido (PT) foi com base no MedDRA Versão 17.1. As porcentagens foram com base na População de Segurança. Um TEAE foi definido como um AE ocorrendo depois da primeira dose de artigo de teste ativo. Se um sujeito teve mais do que um TEAE que codificou para a mesma categoria de MedDRA, o sujeito foi contado apenas uma vez. Os termos SOC foram classificados alfabeticamente, depois PTs foram classificados dentro de cada termo SOC pela diminuição da frequência dentro da coluna composto 1.

[00493] As seguintes variáveis foram analisadas descritivamente como sinais vitais:

- Sinais vitais (BP sistólica e diastólica, frequência de pulso, temperatura corporal, RR) incluindo mudança da Triagem pela visita
- Sinais vitais clinicamente notável (atingindo critérios predefinidos como especificado no SAP) pela visita

[00494] Os dados de eletrocardiograma (intervalo RR, intervalo PR, intervalo QRS, intervalo QT Corrigido [QTc], Fórmula de Correção de Bazzett para QTc [QTcB], e Fórmula de Correção de Fridericia para QTc [QTcF]) foi descritivamente resumida em cada avaliação programada e para o pior valor pós-Triagem global. As mudanças da Triagem em cada visita foram também providas. Uma análise testemunho foi conduzida com base no pior valor após a Triagem.

[00495] As seguintes variáveis foram analisadas descritivamente para testes de laboratório:

- Variáveis de Laboratório pela visita
- Mudança da Variável da Triagem de Laboratório pela visita
- Valores de laboratório clinicamente notáveis (atingindo

critérios predefinidos especificados em SAP) pela visita

[00496] g) PK

[00497] A análise da população PK foi conduzida para caracterizar parâmetros PK. Um conjunto de dados de PK da população incluindo sujeitos com 1 ou mais determinações da concentração de Composto 1 quantificada foi construída a partir das datas e horas das doses e das amostras de sangue juntos com todas as determinações bioanalíticas e informação de fundo do sujeito. Se a data e hora reais para uma amostra de sangue ou dose foi perdida, a determinação bioanalítica relacionada da concentração de PK foi excluída de toda a análise. As concentrações do Composto 1 abaixo do limite de quantificação foram tratados como dados perdidos nas estatísticas sumário e para o cálculo de parâmetros PK.

[00498] As variáveis incluindo idade (anos), peso corporal (kg), gênero, e raça/etnia juntas com outras covariáveis anteriormente determinadas ser importantes foram incorporadas na base de dados PK. Com base nos sujeitos no conjunto de dados da análise da população, sumários descritivos na Triage para as variáveis foram relatados. Valores aberrantes podem ser excluídos da análise. Estes foram determinados por um gráfico de dispersão da concentração vs tempo observados após a dose e relatados. A distribuição do número de amostras contribuídas por sujeito para a análise com base em modelo foi tabulada. Também, estatísticas descritivas de sumário simples para a concentração de amostras no dia ou semana de estudo foram computadas.

[00499] Com respeito à modelagem de PK da população, resultados de estudos da Fase 1 indicaram que a PK do Composto 1 foi linear e que seguindo a infusão IV, perfis da concentração plasmática-tempo mostram uma disposição 3-compartimental. Consequentemente, o modelo PK estrutural provável seria um modelo de 3 compartimentos com entrada de ordem zero para a infusão IV e entrada de primeira ordem para a administração po. Este modelo PK conteve os parâmetros de depuração, volume de distribuição, a

biodisponibilidade e constante da razão de absorção. Os modelos de população associados foram modelos de efeito misto não lineares. O modelo de população adicionou efeitos aleatórios e covariáveis para os parâmetros PK de modo a reconhecer diferenças entre indivíduos e similaridades através das observações correspondentes ao mesmo sujeito. No tempo da modelagem de população, modelos de PK estruturais anteriormente relatados foram considerados primeiro. Um modelo de erro residual combinando erro aditivo e erro proporcional também foi considerado. Simplificações (por exemplo, menos efeitos aleatórios, ou um modelo de erro residual alternativo) pode ser apropriado se os diagnósticos para o modelo sugerem falsa convergência. Covariáveis adicionais foram investigadas graficamente (gênero, raça/etnia, idade) como parte dos diagnósticos modelos e alguns podem ser retidos no modelo final e aqueles adicionais em um modelo de competição para liberar estimativas de efeitos comprovadamente insignificantes. Os gráficos de dispersão das concentrações observadas versus concentrações estimadas na população e individualmente estimadas foram usadas como parte da avaliação global da qualidade global do ajuste. Durante a modelagem, os princípios amplos resumidos pelo FDA foram seguidos. As medidas de exposição com base no modelo individual em estado constante (área sob a curva de concentração/tempo [$AUC_{0-24,ss}$], tempo para concentração plasmática máxima [$T_{max,ss}$], concentração plasmática máxima [$C_{max,ss}$]) foram computadas e resumidas.

[00500] As relações entre a exposição do Composto 1 e resposta (eficácia e segurança) foram examinadas como apropriado para os dados. Um modelo de PK da população foi usado para calcular AUCs de sujeito individual e, subsequentemente, pontos de ruptura de AUC/MIC possíveis.

[00501] Exemplo 4 Um Estudo Cruzado de Fase I, Aleatorizado, Duplo Cego, de 3 períodos, para avaliar a Segurança, Tolerabilidade, e Farmacocinéticas de Doses Múltiplas Orais de Omadaciclina ou Placebo em

Sujeitos Adultos Saudáveis

[00502] O objetivo primário deste estudo foi avaliar e comparar as farmacocinéticas (PK) das doses de 300, 450, e 600 mg de omadaciclina oral administrada diariamente em 5 dias. O objetivo secundário do estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade de doses múltiplas de omadaciclina em Sujeitos Adultos Saudáveis.

[00503] Para o tratamento de CABP, as doses orais diárias terapêuticas então antecipadas (excluindo qualquer dose de carga) foi de 300 mg. Para estudos futuros potenciais, ou para a administração de uma dose de carga usando a formulação oral, é possível que uma dose diária mais alta do que 300 mg seria usada para alcançar as concentrações de omadaciclina suficientes para tratar bactérias alvo nos órgãos/tecidos de interesse. Um estudo clínico inicial avaliou doses orais únicas de omadaciclina até 600 mg, mas nenhum dos estudos teve doses diárias múltiplas avaliadas mais altas do que 300 mg. Este estudo foi planejado para se obter dados sobre segurança, tolerabilidade, e farmacocinéticas (linearidade e proporcionalidade de dose) de doses orais múltiplas de omadaciclina nas doses diárias mais altas do que 300 mg. os grupos de placebo foram incluídos como uma referência para minimizar tendências potenciais na avaliação da tolerabilidade.

[00504] As doses orais diárias múltiplas de 300, 450, e 600 mg de omadaciclina ou placebo foram escolhidas para serem administradas neste estudo. A dose mais baixa de 300 mg foi avaliada em estudos de dose múltipla e foram bem tolerados; esta dose diária também foi estudada nos estudos de Fase 3 em ABSSSI. As doses orais únicas de até 600 mg foram administradas em cápsulas a sujeitos adultos saudáveis em 1 estudo clínico inicial e foram determinadas ter um perfil de segurança aceitável. Houve alguma incidência aumentada de AEs do GI nas doses orais de 400 mg ou maior, embora os eventos fossem tipicamente brandos (nenhum foi severo), e é possível que alguns destes eventos podem ter sido relacionados com a

formulação oral. As doses diárias múltiplas de até 600 mg usando a formulação de tablete otimizada final de omadaciclina foram esperadas ter perfis de segurança aceitáveis, mas isto foi importante para avaliar em um estudo de Fase I pequeno cuidadosamente controlado antes de avaliar estas doses em estudos clínicos maiores.

[00505] Assim o estudo foi planejado como um estudo cruzado de Fase 1, aleatorizado, duplo cego, de 3 períodos, em Sujeitos Adultos Saudáveis. O estudo consistiu em um Período de triagem (Dia -21 até Dia -2), 3 períodos de linha de base (Dia -1 de cada período), 3 períodos de tratamento (Dia 1 até Dia 6 de cada período), e uma visita de Conclusão do Estudo (dentro de 6 a 10 dias depois da última dose do fármaco de estudo no Período 3). Houve um *washout* de pelo menos 5 dias entre a última dose em um período e a primeira dose no período seguinte. Os sujeitos foram confinados ao local de estudo do Dia -1 do Período 1 até a liberação no Dia 6 do Período 3, depois de 24 horas que a amostragem de sangue, amostragem de urina, e as avaliações de segurança foram completadas. Os sujeitos retornaram para o centro de estudo 6 a 10 dias depois da última dose do fármaco de estudo no Período 3 para a visita de conclusão do estudo.

Seleção de Sujeito

[00506] Sujeitos saudáveis, não fumantes, do sexo masculino e feminino foram elegíveis para a participação no estudo se eles foram entre 18 e 55 anos de idade (inclusive), pesando ≥ 50 kg, tiveram um índice de massa muscular entre 18 e 30 kg/m² (inclusive), atingiram todos os critérios de elegibilidade durante a triagem (realizada dentro de 21 dias antes da dosagem no Período 1) e na linha de base (Dia -1) para o Período 1, e proveram consentimento informado por escrito. A situação de saúde foi determinada pelo histórico médico passado, testes clínicos de laboratório, sinais vitais (temperatura corporal oral, pressão sanguínea sistólica, pressão sanguínea diastólica, e frequência cardíaca), eletrocardiograma de 12 derivações (ECG),

e exame físico na Triagem. Os critérios de elegibilidade incluem capacidade para engolir até 4 tabletes em sucessão.

[00507] Os sujeitos foram excluídos da participação no estudo por tratamento anterior com omadaciclina, o uso recente de outros fármacos investigacionais; anormalidades de ECG; incapacidade para tolerar medicações orais; gravidez ou amamentação; uso de produtos de tabaco, fármacos de prescrição, suplementos herbáceos, ou medicações sem receita ou ingestão de alimentos ou bebidas contendo xantina (por exemplo, cafeína) dentro de um período de tempo especificado antes do início do estudo; a perda/doação de sangue; níveis de hemoglobina baixos; creatinina alta ou níveis de nitrogênio da ureia sanguínea; obstrução urinária/dificuldade de esvaziamento; teste positivo para álcool ou fármaco; hipersensibilidade ou alergia a qualquer tetraciclina; sinais de doença hepática ou lesão hepática; enfermidade significativa dentro de 2 semanas de início de estudo; qualquer intervenção médica planejada que poderia interferir com o estudo; ou um histórico de doenças ou condições médicas como especificado no protocolo do estudo.

Planejamento de Estudo

[00508] No Dia 1 até Dia 5 de cada período, os sujeitos receberam uma vez ao dia, depois de um jejum de 6 horas, um dos seguintes tratamentos (omadaciclina ou placebo) de acordo com o programa de randomização:

A. 300 mg de omadaciclina (2 tabletes × 150 mg)

AP. Placebo para 300 mg de omadaciclina (2 × tabletes de placebo)

B. 450 mg de omadaciclina (3 tabletes × 150 mg)

BP. Placebo para 450 mg omadaciclina (3 × tabletes de placebo)

C. 600 mg de omadaciclina (4 tabletes × 150 mg)

CP. Placebo para 600 mg de omadaciclina (4 × tabletes

de placebo)

[00509] Todas as doses do fármaco de estudo foram administradas pela manhã sem nenhum alimento ou bebida exceto água pelo menos 6 horas antes da dosagem. Os sujeitos depois não tiveram nenhum alimento ou bebida exceto água durante pelo menos 2 horas depois da dosagem e nenhum produto lácteo, antiácidos, ou multivitamínicos por 4 horas depois da dosagem.

[00510] Antes da dosagem, os sujeitos sofreram as avaliações de triagem para determinar elegibilidade dentro de 21 dias antes da dosagem no Período 1. Os sujeitos foram depois admitidos no sítio clínico no dia antes da dosagem (Dia –1 do Período 1) para as avaliações da linha de base. Antes da dosagem no Dia 1 do Período 1, até 30 sujeitos (24 com omadaciclina, 6 com placebo) foram aleatoriamente designados para 1 de 3 sequências de tratamento usando um planejamento de Quadrado Latino como apresentado na seguinte tabela:

Sequência	Subsequência	Número de Sujeitos	Período 1	Período 2	Período 3
1	1A	8 omadaciclina 2 placebo	A	C	B
	1B		AP	CP	BP
2	2A	8 omadaciclina 2 placebo	B	A	C
	2B		BP	AP	CP
3	3A	8 omadaciclina 2 placebo	C	B	A
	3B		CP	BP	AP

[00511] Cerca de dez sujeitos foram aleatoriamente designados para cada sequência. Placebo foi administrado a 2 sujeitos em cada sequência como uma referência para avaliar a tolerabilidade. Os sujeitos designados para omadaciclina receberam omadaciclina durante todos os 3 períodos e em todos os níveis de dose testados. Sujeitos designados para placebo receberam placebo durante todos os 3 períodos. Os Pesquisadores e sujeitos foram cegos a se o sujeito recebeu omadaciclina ou placebo.

Avaliação de Estudo

1. Farmacocinéticas Plasmáticas

[00512] As amostras de sangue em série para a análise farmacocinética

(PK) de omadaciclina foram coletadas em pontos de tempo especificados através das 24 horas depois da dosagem no Dia 1 e Dia 5 de cada período. Especificamente, as amostras de sangue para as avaliações PK de omadaciclina foram coletadas de todos os sujeitos nos seguintes pontos de tempo: antes da dosagem (pré-dose) e em 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, e 24 horas depois da dosagem no Dia 1 e Dia 5 em cada período. A amostra de sangue de 24 horas para o Dia 1 foi coletada antes da dosagem no Dia 2 para cada período.

[00513] Os parâmetros PK não compartimentais foram determinados nos Dias 1 e 5 de cada Período de concentração de omadaciclina plasmática e dados de tempo real usando Phoenix[®] WinNonlin[®] (Certara, Princeton, New Jersey) Versão 6.2.1., incluindo a área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (AUC) do tempo 0 a 24 horas depois da dosagem (AUC_{0-24}), AUC do tempo 0 para a última concentração quantificável ($AUC_{última}$), concentração plasmática máxima observada (C_{max}), tempo para atingir uma concentração plasmática máxima observada (T_{max}), meia-vida de eliminação terminal ($T_{1/2}$), constante da razão de fase terminal (λ_z) e o fator de acúmulo (Rac) de AUC_{0-24} e C_{max} .

[00514] Os sujeitos que receberam omadaciclina e tiveram pelo menos um parâmetro PK avaliável foram incluídos na população da análise PK; entretanto, sujeitos podem ter sido excluídos da população PK se eles perderam doses, tiveram diarreia, ou tiveram vômito no ou antes de um tempo igual a duas vezes o T_{max} mediano.

2. Farmacocintéticas da urina

[00515] As amostras de urina foram coletadas de um subconjunto de sujeitos em intervalos especificados no Dia 5 do Período 2 e no Dia 1 e Dia 5 do Período: pré-dose, 0 a 4, 4 a 8, 8 a 12, e 12 a 24 horas depois da dosagem. A amostra de urina no intervalo de 12 a 24 horas para o Dia 1 foi coletada antes da dosagem no Dia 2. As amostras de urina foram apenas coletadas de

um subconjunto de sujeitos porque a análise de PK da urina foi adicionada por uma emenda ao protocolo de estudo depois que o estudo já estava em andamento.

[00516] Os seguintes parâmetros de PK da urina foram determinados a partir da concentração de omadaciclina na urina e dados de intervalo de coleta usando SAS Versão 9.2: depuração renal (CL_r), fração da dose excretada inalterada na urina de 0 a 24 horas depois da dosagem (Fe₀₋₂₄), e quantidade de fármaco excretada inalterada na urina em 24 horas depois da dosagem (Ae_{t1-12}). Os parâmetros adicionais Ae₀₋₄, Ae₄₋₈, Ae₈₋₁₂, Ae₁₂₋₂₄, e Ae₀₋₂₄ também foram calculados.

3. Segurança e Tolerabilidade

[00517] As avaliações de segurança incluem monitoramento dos Eventos Adversos (AEs), resultados de teste de laboratório clínico, medições de sinal vital, resultados de eletrocardiograma com 12 derivações (ECG), e resultados de exame físico. Todos os sujeitos aleatoriamente designados que receberam pelo menos uma dose de qualquer fármaco de estudo (omadaciclina ou placebo) foram incluídos na população de análise de segurança. Os Eventos Adversos foram codificados pelo termo preferido e Classe de órgão de sistema usando MedDRA Versão 17.1.

[00518] A segurança e tolerabilidade foram avaliadas pelo monitoramento e registro de AEs, resultados de teste de laboratório clínico (hematologia, química do soro, e urinálise), medições de sinal vital (temperatura corporal oral, pressão sanguínea sistólica, pressão sanguínea diastólica, e HR), resultados de ECG de 12 derivações, e resultados na exame físico.

Análise Estatística Para Estudo Farmacocinético:

[00519] A concentração individual de plasma e urina e dados de desvio de tempo foram apresentados nas listagens de dados. Os dados de concentração de plasma e urina foram resumidos pelo dia e ponto de tempo

ou intervalo para cada tratamento usando estatísticas descritivas (número de sujeitos, Média SD, coeficiente de variação [CV], mediano, mínimo, e máximo). As concentrações que foram abaixo do limite de quantificação (BLQ) foram tratadas como zero nos sumários de estatísticas descritivas da concentração de plasma e urina. Perfis da concentração plasmática média e individual versus tempo foram apresentados nas figuras nas escalas tanto linear quanto semilogarítmica.

[00520] Os parâmetros PK não compartimentais foram determinados a partir da concentração plasmática e dados em tempo real usando Phoenix® WinNonlin® (Certara, Princeton, New Jersey) Versão 6.2.1 ou superior. Os parâmetros PK da urina foram determinados a partir da concentração de urina e dados de intervalo de coleta usando SAS Versão 9.2 ou superior. Todas as outras análises estatísticas foram realizadas usando o software SAS® (SAS Institute, Cary, North Carolina), Versão 9.2.

[00521] Para a análise PK, os valores BLQ foram tratados como zero com a exceção de que um valor BLQ entre 2 concentrações quantificáveis foram ajustados como perdidos. As concentrações perdidas foram tratadas como perdidas dos cálculos de parâmetro PK. Se concentrações BLQ consecutivas foram seguidas por concentrações quantificáveis na fase terminal, estas concentrações depois das concentrações BLQ foram tratadas como perdidas.

[00522] Os parâmetros PK individuais foram apresentados nas listagens de dados. As estatísticas descritivas (número de sujeitos, Média SD, CV, mediano, mínimo, e máximo) foram calculados para as estimativas de parâmetro PK depois da dosagem no Dia 1 e Dia 5 de cada Período (por exemplo, AUC_{0-24} , $AUC_{\text{último}}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, e Rac [apenas Dia 5] das concentrações plasmáticas; CL_r , Fe_{0-24} , e Ae_{0-24} das concentrações de urina). As médias geométricas foram incluídas para AUC_{0-24} , $AUC_{\text{último}}$, e C_{max} .

[00523] Um modelo de efeito misto linear (SAS PROC MIXED) com

o tratamento (A, B, e C), sequência (1A, 2A, e 3A), e Período de tratamento como efeitos fixos e sujeito abrigado dentro da sequência como um efeito aleatório foram ajustados para os parâmetros PK normalizados pela dose transformados em log natural $AUC_{0-24}/Dose$, $AUC_{último}/Dose$, e $C_{max}/Dose$ depois da dosagem no Dia 1 e Dia 5 de cada período para o uso na estimativa de efeitos e construção de intervalos de confiança (CIs). As estimativas pontuais e CIs de 90% para as diferenças na escala log foram exponenciadas para se obter estimativas para as razões de médias geométricas e respectivas CIs de 90% na escala original. Nenhum ajuste foi feito para multiplicidade.

[00524] A linearidade da dose através de todos os níveis de 3 doses foi avaliada ajustando-se a C_{max} , $AUC_{último}$, e AUC_{0-24} da omadaciclina depois das doses tanto do Dia 1 quanto do Dia 5 para um modelo poderoso (10): $\ln(PK) = a + b \times \ln(Dose) + \text{erro}$, onde PK foi o parâmetro PK, a foi o intercepto e b foi a inclinação. As estimativas de inclinação b foram relatadas juntas com as CIs de 90% de 2 lados correspondentes.

[00525] Para a análise estatística de acúmulo de omadaciclina, um modelo linear de efeito misto com o dia como um efeito fixo e o sujeito como efeito aleatório foi ajustado para a C_{max} e AUC_{0-24} transformadas com log natural para construir CIs de 90% para o Dia 5 comparado com o Dia 1 (em cada nível de dose separadamente).

Resultados

a. Demográficos, Características de Linha de Base, e Disposição de Sujeitos de Estudo

[00526] Dos 33 sujeitos alistados no estudo, 26 foram designados para receber omadaciclina e 7 foram designados receber placebo. Os demográficos e características de linha de base foram geralmente similares entre os grupos de tratamento com omadaciclina e placebo (Tabela 4-1) e através de todas as sequências de tratamento com omadaciclina (dados não mostrados). A maioria dos sujeitos no estudo foram brancos (57,6%) e do sexo masculino

(81,8%). A idade média global dos sujeitos foi de 36,9 anos, com uma faixa de 21 a 55 anos.

Tabela 4-1. Demográficos e Características de Linha de Base de Sujeitos no Estudo^a

	Omadaciclina (N = 26)	Placebo (N = 7)	Global (N = 33)
Idade, anos			
Média (±SD)	35,6 (±10,4)	41,9 (±11,6)	36,9 (±10,8)
Min, max	21, 55	25, 53	21, 55
Sexo, n (%)			
Masculino	21 (80,8)	6 (85,7)	27 (81,8)
Feminino	5 (19,2)	1 (14,3)	6 (18,2)
Raça, n (%)			
Branca	15 (57,7)	4 (57,1)	19 (57,6)
Negra ou Afroamericana	9 (34,6)	3 (42,9)	12 (36,4)
Asiática	2 (7,7)	0	2 (6,1)
Etnicidade, n (%)			
Hispanica ou Latina	10 (38,5)	3 (42,9)	13 (39,4)
Não Hispanica ou Latina	16 (61,5)	4 (57,1)	20 (60,6)
Altura, cm			
Média (±SD)	173,12 (±9,17)	172,89 (±4,31)	173,07 (±8,32)
Min, max	155,2, 192,4	165,6, 177,4	155,2, 192,4
Peso, kg			
Média (±SD)	78,67 (±10,33)	83,77 (±4,80)	79,75 (±9,60)
Min, max	62,7, 101,4	76,7, 90,4	62,7, 101,4
Índice de Massa Corporal , kg/m ²			
Média (±SD)	26,25 (±2,72)	28,04 (±1,45)	26,63 (±2,59)
Min, max	19,4, 29,8	25,8, 29,9	19,4, 29,9

^aResultados para a População de Segurança

[00527] Todos os 33 sujeitos receberam pelo menos uma dose do fármaco de estudo (omadaciclina ou placebo) e foram incluídos na população de análise de segurança. Vinte e cinco dos 26 sujeitos tratados com omadaciclina (96,2%) foram incluídos na população de análise PK (um sujeito foi excluído desta população devido a vômito depois da dosagem). Quatro sujeitos tratados com omadaciclina (15,4%) e um sujeito tratado com placebo (14,3%) descontinuaram o estudo; estas descontinuações precoces foram devido aos eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) em 4 sujeitos (ver abaixo); além disso um sujeito tratado com omadaciclina perdeu o acompanhamento. Assim, 22 sujeitos receberam todas as 5 doses de 300 a 450, e 600 mg de omadaciclina e 6 sujeitos receberam todas as 5 doses de placebo nos períodos 1, 2, e 3. Estes sujeitos foram considerados ter

completado o estudo.

b. Farmacocinéticas Plasmáticas

[00528] Em todos os níveis de dose de omadaciclina testados tanto no Dia 1 quanto no Dia 5 de cada período de tratamento de 5 dias, as concentrações médias plasmáticas de omadaciclina atingiram o pico 2,5 horas depois da dosagem (T_{max}) e omadaciclina foi mensurável no plasma durante até 24 horas depois da dosagem (o último tempo de amostragem) (FIG. 5 e Tabela 4-2).

Tabela 4-2. Parâmetros de Farmacocinética Plasmática de Omadaciclina pela Dose no Dias 1 e 5 de dosagem^a

Parâmetro	Dose de Omadaciclina					
	Dia 1			Dia 5		
	300 mg (n = 25)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 24)	300 mg (n = 23)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 23)
Média AUC ₀₋₂₄ , ng•h/ml (CV)	6644,8 (25,3)	8976,5 (26,6)	10020,5 (25,7)	9267,2 (26,8)	13366,7 (26,0)	16420,3 (27,1)
Média C _{max} , ng/ml (CV)	648,8 (24,0) ^a	874,2 (26,6)	954,5 (23,2)	808,8 (25,9)	1077,3 (25,0)	1305,5 (26,6)
Média T _{max} , h (Min, max)	2,50 (1,50, 3,00)	2,50 (1,50, 3,00)	2,51 (1,00, 3,00)	2,50 (1,00, 3,00)	2,50 (1,50, 4,00)	2,50 (2,00, 4,00)
Média T _{1/2} , h (CV)	13,66 (12,5) ^b	13,45 (12,9) ^c	13,03 (11,8) ^c	15,49 (10,7) ^d	16,83 (8,1) ^c	16,75 (6,8) ^d

^a Resultados para a População de Farmacocinética

^b n = 24 (T_{1/2} não foi estimável para 1 sujeito)

^c n = 23 (T_{1/2} não foi estimável para 1 sujeito)

^d n = 21 (T_{1/2} não foi estimável para 2 sujeitos)

CV, coeficiente de variação

Nota: um sujeito com 300 mg de omadaciclina e um sujeito com 600 mg de omadaciclina foram excluídos a partir do sumário do Dia 5 devido a vômito antes de atingir o estado farmacocinético constante no Dia 5

[00529] A exposição total à omadaciclina (AUC₀₋₂₄ e AUC_{último}) e concentrações de pico (C_{max}) aumentaram com o aumento da dose de omadaciclina (300 vs 450 vs 600 mg) tanto no Dia 1 quanto no Dia 5, e foram mais altos no Dia 5 do que no Dia 1 para as doses correspondentes (FIG. 5 e Tabela 4-2). A meia-vida média de omadaciclina no plasma (T_{1/2}) foi similar através dos 3 níveis de dose testados, variando de 13,03 a 13,66 horas no Dia 1 e de 15,49 a 16,83 horas no Dia 5 (Tabela 4-2). A variabilidade entre sujeitos na exposição à omadaciclina sistêmica foi baixa e foi similar em todos os três níveis de dose testados, com coeficientes de variação (CVs)

variando de 23,2% a 26,6% para C_{\max} , AUC_{0-24} , e $AUC_{\text{último}}$ no Dia 1 e de 25,0% a 27,1% para C_{\max} , AUC_{0-24} , e $AUC_{\text{último}}$ no Dia 5 (Tabela 4-2).

[00530] Embora a AUC_{0-24} , $AUC_{\text{último}}$ e C_{\max} da omadaciclina aumentassem com o aumento da dose de omadaciclina, os aumentos observados na exposição foram menores do que a dose proporcional em ambos os dias de análise (Tabelas 4-2 e 4-3).

Tabela 4-3. Análise Estatística de Parâmetros da Farmacocinética de Omadaciclina Normalizada na Dose nos Dias 1 e 5 de dosagem^a

Parâmetro	Tratamento	N	Médias LS Geométricas	Comparação de Tratamento	Razão das Médias LS Geométricas (%)	CI de 90% da Razão (%)
Dia 1						
AUC_{0-24}/Dose	300 mg	25	21,32			
(ng•h/ml/mg)	450 mg	24	18,64	450/300	87,44	(77,41, 98,77)
	600 mg	24	16,18	600/450	86,79	(76,71, 98,20)
				600/300	75,89	(67,20, 85,71)
C_{\max}/Dose	300 mg	25	2,09			
(ng/ml/mg)	450 mg	24	1,81	450/300	86,71	(76,17, 98,71)
	600 mg	24	1,54	600/450	85,26	(74,76, 97,23)
				600/300	73,92	(64,95, 84,14)
Dia 5						
AUC_{0-24}/Dose	300 mg	23	30,09			
(ng•h/ml/mg)	450 mg	24	28,83	450/300	95,82	(90,39, 101,59)
	600 mg	23	26,46	600/450	91,78	(86,58, 97,30)
				600/300	87,95	(82,96, 93,25)
C_{\max}/Dose	300 mg	23	2,62			
(ng/ml/mg)	450 mg	24	2,32	450/300	88,58	(83,19, 94,32)
	600 mg	23	2,11	600/450	90,72	(85,20, 96,60)
				600/300	80,36	(75,47, 85,58)

^a Resultados para a População Farmacocinética

Análise ANOVA; ver Materiais e Métodos para detalhes

CI, Intervalo de confiança; LS, quadrados mínimos

Nota: Um sujeito com 300 mg de omadaciclina e um sujeito com 600 mg de omadaciclina foram excluídos da Análise Estatística do Dia 5 devido a vômito antes de atingir o estado farmacocinético constante no Dia 5

[00531] As análises estatísticas mostraram que com um aumento na dose de 300 mg para 600 mg, de exposição à omadaciclina (com base na dose normalizada AUC_{0-24}) no Dia 1 foi de 76% daquela prognosticada se a exposição fosse perfeitamente proporcional à dose (Tabela 4-3); no Dia 5, o aumento observado na exposição de omadaciclina foi de 88% do prognosticado (Tabela 4-3). A análise de valores C_{\max} similarmente demonstrou que as concentrações de omadaciclina foram dose-lineares, mas menos do que dose-proporcional neste estudo (Tabelas 4-2 e 4-3).

[00532] As análises estatísticas também revelaram o acúmulo de omadaciclina no plasma a seguir de uma dosagem de uma vez ao dia por 5 dias consecutivos. Dependendo da dose, as razões de acúmulo entre o Dia 5 e Dia 1 variaram de 1,40 a 1,62 para AUC_{0-24} e de 1,24 a 1,35 para C_{max} (dados não mostrados). Estes resultados são compatíveis com a meia-vida longa de omadaciclina no plasma.

[00533] Os dados acima mostraram que as concentrações média de omadaciclina atingiram pico em 2,5 horas e permaneceram mensuráveis até 24 horas (o último ponto de tempo testado) em todos os níveis de dose de omadaciclina (300, 450, e 600 mg). No Dia 5, a exposição de estado constante média (AUC_{0-24}) em sujeitos dosados com 300 mg de omadaciclina foi 9267 ng•h/ml, que é compatível com os resultados de estudos anteriores com 300 mg de dosagem oral. Tanto AUC_{0-24} quanto C_{max} aumentaram com o aumento da dose e foram quase, mas um pouco menos do que, proporcional à dose (74% - 88% do esperado). Este foi o caso tanto no Dia 1 quanto no Dia 5 de dosagem. Devido à sua meia-vida relativamente longa (média = ~13 h no Dia 1, ~16 h no Dia 5), a omadaciclina acumulou no plasma durante o curso dos 5 dias consecutivos de dosagem. Assim, em todos os níveis de dose testados, a exposição sistêmica no Dia 5 foi ~50% mais alto do que no Dia 1. Este grau de acúmulo também é compatível com aquele observado seguindo a dosagem múltipla uma vez ao dia de formulações IV ou orais de omadaciclina nos estudos de farmacologia iniciais.

[00534] Em termos de exposição sistêmica, este estudo mostrou que as concentrações plasmáticas de omadaciclina no Dia 1 de 450 mg as dosagens foram similares às aquelas no Dia 5 de 300 a mg de dosagem (média AUC_{0-24} = 8976,5 e 9267,2 ng•h/ml, respectivamente). Para indicações em que o regime de dosagem terapêutico incorpora 300 mg de dosagem oral diária, estes dados sustentam uma estratégia de usar uma “dose de carga oral inicial” de 450 mg uma vez ao dia para 1 a 2 dias, seguida pela dosagem oral de 300 mg uma vez

ao dia. Uma tal estratégia potencialmente eliminaria a necessidade quanto a uma fase de tratamento IV.

c. Farmacocintéticas da urina

[00535] Porque a coleta de amostra e análise PK da urina foram adicionadas ao estudo pela emenda de protocolo depois que o estudo estava em andamento, apenas um número limitado de amostras foi avaliado (amostras de 9 sujeitos no Dia 5 do Período 2 e amostras de 8 sujeitos no Dia 1 e Dia 5 do Período 3). Embora este tamanho de amostra fosse muito pequeno para se fazer comparações significativas entre os grupos de dose de omadaciclina, os resultados da análise proveram uma indicação global de depuração renal e excreção urinária parciais de omadaciclina.

[00536] Para todos os grupos de dose de omadaciclina, a fração média da dose excretada inalterada na urina de 0 a 24 horas depois da dosagem (Fe_{0-24}) variou de ~5% a ~7% no Dia 1 e de ~7% a ~9% no Dia 5. A depuração renal (CL_r) variou de 2,8 a 4,2 L/h no Dia 1 e de 2,4 a 3,3 L/h no Dia 5 (Tabela 4-4).

Tabela 4-4. Parâmetros Farmacocinéticos na Urina de Omadaciclina pelas Dose nos Dias 1 e 5 de dosagem^a

	Dose de Omadaciclina					
		Dia 1			Dia 5	
Parâmetro ^b	300 mg (n = 2)	450 mg (n = 3)	600 mg (n = 1)	300 mg (n = 3)	450 mg (n = 5)	600 mg (n = 4)
Ae_{0-24} (mg)	20,37 (8,3)	25,06 (16,8)	31,96	26,14 (14,6)	30,81 (33,0)	51,82 (14,8)
Fe_{0-24} (%)	6,79 (8,3)	5,57 (16,8)	5,33	8,71 (14,6)	6,85 (33,0)	8,64 (14,8)
CL _r (L/h)	3,01 (11,4)	2,80 (9,6)	4,17	3,28 (27,2)	2,38 (34,9)	3,05 (19,9)

^a Resultados para a População Farmacocinética

^b Média (CV)

CV, coeficiente de variação

Nota: Um sujeito com 600 mg de omadaciclina foi excluído do sumário devido a vômito antes de atingir o estado constante farmacocinético no Dia 5

[00537] A análise de PK da urina em um subconjunto de sujeitos proveu indicações preliminares de depuração renal e excreção urinária parciais de omadaciclina. No Dia 5, dependendo do nível de dose, ~7% a ~9% da dose oral administrada foi excretada inalterada na urina em 24 horas. Isto representa aproximadamente 20% a 25% da dose absorvida visto que é

conhecido que a biodisponibilidade absoluta da formulação em tablete usada neste estudo é de 35%. A presença de omadaciclina inalterada na urina sugere que a mesma pode ser útil em infecções do trato urinário, uma indicação que está correntemente sendo explorada.

d. Segurança e Tolerabilidade

[00538] No geral, 12 dos 33 sujeitos na população de segurança relataram um total de 36 TEAEs durante o estudo (Tabela 4-5).

Tabela 4-5. Sumário dos eventos adversos emergentes do tratamento^a

	Dose de Omadaciclina			Omadaciclina global (n = 26)	Placebo Global (n = 7)
	300 mg (n = 26)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 24)		
n (%) de sujeitos com:					
Qualquer TEAE	5 (19,2)	3 (12,5)	6 (25,0)	10 (38,5)	2 (28,6)
TEAE relacionado com o tratamento	4 (15,4)	2 (8,3)	6 (25,0)	9 (34,6)	1 (14,3)
TEAEs mais frequentes (observados em > 1 sujeito do estudo), n (%)					
Náusea	2 (7,7)	1 (4,2)	4 (16,7)	6 (23,1)	0
Vômito	2 (7,7)	0	1 (4,2)	3 (11,5)	0
Diarreia	0	0	2 (8,3)	2 (7,7)	0
Tontura	2 (7,7)	0	1 (4,2)	3 (11,5)	0
ALT aumentada	0	1 (4,2)	1 (4,2)	2 (7,7)	0
TEAEs levando á descontinuação precoce do fármaco de estudo, n (%)					
Todos	1 (3,8)	1 (4,2)	1 (4,2)	3 (11,5)	1 (14,3)
Náusea	1 (3,8)	0	0	1 (3,8)	0
Vômito	1 (3,8)	0	0	1 (3,8)	0
ALT aumentada	0	1 (4,2)	0	1 (3,8)	0
Lipase aumentada	0	0	1 (4,2)	1 (3,8)	0
Síncope	0	0	0	0	1 (14,3) ^b

^a Resultados para a População de Segurança

^b síncope vasovagal a seguir de uma coleta de sangue

ALT, alanina aminotransferase; TEAE, Evento Adverso Emergente do Tratamento

[00539] Os TEAEs foram relatados por 38,5% dos sujeitos que receberam omadaciclina e 28,6% dos sujeitos que receberam placebo. A porcentagem mais alta de TEAEs foi classificada como distúrbios gastrointestinais (GI). O TEAE mais frequentemente relatado foi náusea, que ocorreu em ≤7,7% dos grupos de dose de 300 e 450 mg de omadaciclina e 16,7% do grupo de 600 mg. Todos destes TEAEs relatados neste estudo foram brandos ou moderados em severidade. Não houve nenhum TEAE sério (SAEs) relatado durante o estudo. Quatro sujeitos experienciaram TEAEs levando à descontinuação do estudo, incluindo um sujeito em cada um dos 3 níveis de dose de omadaciclina e 1 sujeito no grupo do placebo.

[00540] Não houve nenhum resultado clinicamente significativo nas análises de medições de sinal vital, exame físico, resultados de ECG, hematologia ou parâmetros de urinálise. As análises da química do soro mostrou que entre a linha de base e o Dia 5 of cada período de dosagem, a mudança mediana na concentração de alanina aminotransferase (ALT) foi de -2,0, 5,0 e 19,5 IU/L nos sujeitos dosados com 300, 450 e 600 mg de omadaciclina, respectivamente. As mudanças correspondentes nos grupos do placebo variou de -5,0 a -1,0 IU/L. Nenhuma mudança substancial na aspartato aminotransferase (AST) mediana, bilirrubina ou outros parâmetros da química do soro foi observada. O valor ALT individual mais alto foi de 150 IU/L (2,7 vezes acima do limite superior do normal [ULN]), que ocorreu em um sujeito que recebeu primeiro 450 mg de omadaciclina no Período 1 depois 300 mg no Período 2 e depois foi descontinuado devido às mudanças na enzima hepática; estes valores de bilirrubina do sujeito permaneceu dentro da faixa normal em todos os pontos de tempo avaliados.

[00541] Os resultados de PK plasmático indicam que a exposição sistêmica mais alta ao fármaco pode ser alcançada aumentando-se a quantidade de omadaciclina administrada por dose durante a dosagem oral uma vez ao dia, mas que o benefício da exposição não é proporcional à dose. Além disso, aumentar a dosagem de omadaciclina além de um certo ponto parece ter efeitos adversos em termos de segurança e tolerabilidade. Embora doses múltiplas de 300, 450, e 600 mg fossem todas geralmente bem toleradas neste estudo (todos os TEAEs foram brandos ou moderados em severidade), houve algumas diferenças entre as doses. A frequência de TEAEs relacionados com o tratamento não aumentou com um aumento na dose de omadaciclina de 300 a 450 mg (15,4% vs 8,3%), mas tais eventos foram mais frequentes com 600 mg (25,0%). Dentro da Classe mais frequente de TEAEs, distúrbios GI, náusea ocorreu com incidência de pelo menos 9% mais alta para o nível de dose de 600 mg do que para as doses mais baixas, e os únicos

2 relatos de diarreia ocorreram com 600 mg. Além disso, as análises da química do soro mostraram um aumento pequeno mas notável dependente da dose nas concentrações de ALT medianas. Enquanto nenhum dos valores de ALT individuais excedeu 3 vezes acima do ULN, a ALT mediana mais alta a 600 mg sugere uma chance aumentada de níveis de transaminase sérica mais significativamente elevados com esta dose. Com base nestes resultados, para situações em que uma dose oral acima de 300 mg pode ser benéfica, a de 450 mg foi identificada como a dose oral mais provável de fornecer exposição à omadaciclina mais alta com segurança e tolerabilidade favoráveis.

[00542] Em resumo, este estudo de fase 1 investigou as farmacocinéticas (PK) e segurança / tolerabilidade de doses orais múltiplas de omadaciclina mais altas do que 300 mg. Usando um planejamento cruzado de 3 períodos, adultos saudáveis foram aleatorizados para receber omadaciclina (300, 450 e 600 mg na sequência variável; n=26) ou placebo (n=7) uma vez ao dia por 5 dias consecutivos por período. No plasma, a concentração máxima de omadaciclina e exposição aumentaram com o aumento da dose, mas foram menos do que proporcionais à dose (74% a 88% do esperado). As cinéticas do acúmulo plasmático de omadaciclina foram similares entre os níveis de dose; a exposição no Dia 5 foi ~50% mais alta do que no Dia 1. As concentrações plasmáticas de omadaciclina no Dia 1 da dosagem de 450 mg foram similares àsquelas no Dia 5 de 300 mg de dosagem. As análises de PK da urina indicaram depuração renal e excreção urinária parcial de omadaciclina inalterada. Todas as doses foram geralmente bem toleradas. Estes resultados sustentam o uso de 450 mg de omadaciclina oral uma vez ao dia como parte do regime de dosagem apenas oral, tal como usando omadaciclina 450 mg oral uma vez ao dia (uma ou duas doses) como dose de carga antes de descer para 300 mg de omadaciclina oral uma vez ao dia, ou em um regime de dosagem usando 450 mg de omadaciclina oral uma vez ao dia por todo o tratamento.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem:

(1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, administradas 12 horas separadamente, seguidas por,

(2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose intravenosa precedente imediata, seguidas por,

(3) opcionalmente, uma dose oral de cerca de 300 mg, administrada pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguidas por,

(4) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose oral precedente imediata,

tal que o dito sujeito seja tratado.

2. Método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem:

(1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, administradas 12 horas separadamente, seguidas por,

(2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose intravenosa precedente imediata, seguidas por,

(3) opcionalmente, uma dose oral de cerca de 300 mg,

administrada pela manhã e 12 a 24 horas depois da dose intravenosa precedente imediata, seguidas por,

(4) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose oral precedente imediata,

tal que o dito sujeito seja tratado.

3. Método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem:

(1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, administradas 12 horas separadamente, seguidas por,

(2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose intravenosa precedente imediata, seguidas por,

(3) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose precedente imediata,

tal que o dito sujeito seja tratado.

4. Método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem:

(1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, administradas 12 horas separadamente, seguidas por,

(2) opcionalmente, uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose intravenosa precedente imediata, seguidas por,

(3) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose precedente imediata,

tal que o dito sujeito seja tratado.

5. Método de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que a etapa (2) consiste em uma dose intravenosa de cerca de 100 mg da dita 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina objeto ou sal da mesma.

6. Método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem:

(1) três doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, administradas 12 horas separadamente, seguidas por,

(2) uma ou mais doses intravenosas de cerca de 100 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose intravenosa precedente imediata,

tal que o dito sujeito seja tratado.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que as etapas são completadas dentro de 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, ou 20 dias.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que as etapas são completadas dentro de 7 a 14 dias.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que as etapas são completadas dentro de 7 a 10 dias.

10. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que as etapas são completadas dentro de 11 a 14 dias.

11. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que as etapas são completadas dentro de 10 dias.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 3 a 10 dias.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 3 a 6 dias.

14. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 7 a 10 dias.

15. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 5 dias.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que compreende uma ou mais doses orais, e em que o número de dias de dosagem IV é de 4 a 7 dias.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 4 a 5 dias.

18. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 6 a 7 dias.

19. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 5 dias.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem oral é de 1 a 7 dias.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem oral é de 1 a 4 dias.

22. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem oral é de 5 a 7 dias.

23. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem oral é de 5 dias.

24. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o número de dias de dosagem IV é de 5 dias, e o número de dias de dosagem oral é de 5 dias.

25. Método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem:

(1) três doses orais de cerca de 300 a 450 mg cada, administradas 12 horas separadamente, seguidas por,

(2) opcionalmente, uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 600 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose oral precedente imediata,

tal que o dito sujeito seja tratado.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que cada dose oral é de cerca de 300 mg.

27. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que cada dose oral é de cerca de 450 mg.

28. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que cada dose oral na etapa (1) é de cerca de 300 mg.

29. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que cada dose oral na etapa (1) é de cerca de 450 mg.

30. Método de acordo com a reivindicação 25, 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que cada dose oral na etapa (2) é de cerca de 300 mg.

31. Método de acordo com a reivindicação 25, 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que cada dose oral na etapa (2) é de cerca de 450 mg.

32. Método de acordo com a reivindicação 25, 28 ou 29,

caracterizado pelo fato de que cada dose oral na etapa (2) é de cerca de 600 mg.

33. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que as primeiras duas doses orais da etapa (1) são cada uma de 300 mg, e a última dose oral da etapa (1) é de cerca de 300, 450, ou 600 mg.

34. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que as primeiras duas doses orais da etapa (1) são cada uma de 450 mg, e a última dose oral da etapa (1) é de cerca de 300, 450, ou 600 mg.

35. Método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) em um sujeito em necessidade de tratamento da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito sujeito 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma de acordo com o seguinte regime de dosagem:

(1) uma ou duas dose(s) oral/orais uma vez ao dia de cerca de 450 a 600 mg (administrada(s) 24 horas separadamente por duas doses orais uma vez ao dia), seguidas por,

(2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 a 600 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose oral precedente imediata, tal que o dito sujeito seja tratado.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o dito regime de dosagem é:

(1) uma ou duas dose(s) oral/orais uma vez ao dia de cerca de 450 ou 600 mg (administrada(s) 24 horas separadamente por duas doses orais uma vez ao dia), seguidas por,

(2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose oral precedente imediata.

37. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o dito regime de dosagem é:

(1) duas doses orais uma vez ao dia de cerca de 450 mg,

administradas 24 horas separadamente, seguidas por,

(2) uma ou mais doses orais de cerca de 300 mg cada, cada uma administrada 24 horas seguindo a dose oral precedente imediata.

38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 37, caracterizado pelo fato de que as etapas são completadas dentro de 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, 14 dias, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, ou 21 dias.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 37, caracterizado pelo fato de que as etapas são completadas dentro de 7 a 14 dias, dentro de 7 a 10 dias, dentro de 11 a 14 dias, ou dentro de 10 dias.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que a dita CABP é causada pela *Staphilococcus aureus* incluindo *Staphilococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* incluindo *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Escherichia coli*, ou uma combinação das mesmas.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que a dita *Streptococcus pneumoniae* é resistente à penicilina *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrolídeo, *Streptococcus pneumoniae* resistente à cefalosporina, ou *Streptococcus pneumoniae* resistente a múltiplos fármacos (MDRSP).

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que a dita CABP é causada por patógenos intracelulares, tais como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, ou uma combinação dos mesmos.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 39, caracterizado pelo fato de que a dita CABP é causada pelo *Haemophilus parainfluenzae*.

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito é um ser humano.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, caracterizado pelo fato de que cada uma da dita dose oral é administrada independentemente como dois tabletes de 150 mg.

46. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, caracterizado pelo fato de que cada uma da dita dose intravenosa é administrada continuamente durante cerca de 30 minutos (por exemplo, pelo menos 30 minutos e não mais do que 45 minutos).

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, caracterizado pelo fato de que o dito regime de dosagem tem uma taxa de sucesso clínico que está dentro da margem de 10% (ou 12,5%) de não inferioridade comparada com a moxifloxacina administrada como dose intravenosa de 400 mg uma vez a cada 24 horas durante três ou mais dias, seguida por uma ou mais doses orais de 400 mg de moxifloxacina uma vez a cada 24 horas.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito experiencia melhora, do dia 3 ao dia 5 depois da etapa (1), em pelo menos dois sintomas selecionados dentre: dor no peito, frequência ou severidade de tosse, quantidade de expectoração produtiva, e dificuldade para respirar, em que os ditos sintomas são avaliados em uma escala de quatro pontos dentre ausente, brando, moderado, e severo, e em que a melhora é pelo menos uma melhora de um ponto a partir da linha de base para a avaliação no dito dia 3 ao dia 5 (por exemplo, de severo para moderado, de moderado para ausente, ou de brando para ausente).

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 47, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito, do dia 3 ao dia 5 depois da etapa (1), experiencia melhora em pelo menos dois sintomas e nenhuma piora em nenhum dos sintomas selecionados dentre: dor no peito, frequência ou severidade de tosse, quantidade de expectoração produtiva, e dificuldade para respirar, e melhora em pelo menos um sinal vital selecionado de: temperatura corporal, pressão sanguínea, frequência cardíaca, e taxa respiratória.

50. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, caracterizado pelo fato de que o sujeito submete-se a jejum durante a noite, sem nenhum alimento ou bebida exceto água durante pelo menos 6 horas, exatamente antes da dosagem da etapa (3) (se presente), e em que o sujeito continua o jejum depois da dosagem da etapa 3, sem nenhum alimento durante 2 horas, e nenhum produto lácteo durante 4 horas.

51. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50, caracterizado pelo fato de que o dito sal é um sal de tosilato.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o método tem uma taxa de sucesso clínico de cerca de 70% a 100%.

53. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 75 a 95%, cerca de 80 a 95%, cerca de 75 a 90%, cerca de 80 a 90%, cerca de 75 a 85%, cerca de 80 a 85%, cerca de 85 a 90%, cerca de 90 a 95%, cerca de 80 a 82%, ou cerca de 81%.

54. Método de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 75 a 85%, observado em cerca de 72 a 120 horas depois da administração da primeira dose intravenosa.

55. Método de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 80 a 82%, ou 80% ou 81%.

56. Método de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é observada em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento (por exemplo, equivalente a um tempo para avaliação após o tratamento na população clinicamente avaliável, ou CE-PTE; ou na população ITT).

57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, ou 97%.

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classe II.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o dito método tem uma taxa de sucesso clínico de cerca de 70 a 100%, cerca de 75 a 96%, cerca de 75 a 90%, cerca de 80 a 83%, cerca de 82%, cerca de 80 a 96%, cerca de 90 a 96%, ou cerca de 95%.

60. Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 75 a 85%, ou de cerca de 90 a 100%, observada em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 82%, ou cerca de 95%.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classe III.

63. Método de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o dito método tem uma taxa de sucesso clínico de cerca de 80 a 100%, cerca de 85 a 95%, cerca de 90 a 95%, cerca de 90 a 91%, ou cerca

de 93 a 94%.

64. Método de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 85 a 100%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

65. Método de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 90 a 91%, ou cerca de 93 a 94%.

66. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classe IV.

67. Método de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o dito método tem uma taxa de sucesso clínico de cerca de 70 a 100%, cerca de 75 a 95%, cerca de 80 a 95%, cerca de 83 a 85%, ou cerca de 90 a 91%.

68. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 80 a 95%, observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

69. Método de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 83 a 85%, ou cerca de 90 a 91%.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito tem CABP categorizada como Risco PORT Classes III ou IV.

71. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que o dito método tem uma taxa de sucesso clínico de cerca de 75 a 100%, cerca de 85 a 95%, cerca de 85 a 90%, cerca de 88 a 89%, cerca de 90 a 95%, ou cerca de 92 a 93%.

72. Método de acordo com a reivindicação 71, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 85 a 95%,

observado em cerca de 5 a 10 dias depois da última dose de tratamento.

73. Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que a dita taxa de sucesso clínico é de cerca de 88 a 89%, ou cerca de 92 a 93%.

74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 73, caracterizado pelo fato de que eventos gastrointestinais (GI) adversos (AEs) associados com o tratamento do dito sujeito são brandos.

75. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 73, caracterizado pelo fato de que os eventos GI adversos (AEs) associados com o tratamento do dito sujeito não resultam na descontinuação da terapia com o dito método.

76. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 75, caracterizado pelo fato de que o tratamento do dito sujeito (1) não resulta em risco aumentado de infecção por *C. difficile* (por exemplo, colite por *C. difficile* e colite pseudomembranosa) no dito sujeito, ou (2) não atrapalha substancialmente o microbioma intestinal no dito sujeito.

77. Método de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito está em risco de, ou está predisposto a, desenvolver uma infecção por *C. difficile*.

78. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o dito sujeito foi recentemente tratado com um ou mais antibióticos (tais como antibióticos de amplo espectro), teve cirurgia do trato intestinal, tem uma doença do cólon (tal como uma doença intestinal inflamatória ou câncer colorretal), tem uma doença renal, tem um sistema imune enfraquecido; está na quimioterapia, teve anteriormente infecção por *C. difficile*, tem 65 anos ou mais velho, toma inibidores da bomba de próton, ou está vivendo em um ambiente que predispõe o dito sujeito a desenvolver infecção por *C. difficile* (tal como em um hospital, um clínica de repouso, ou um asilo).

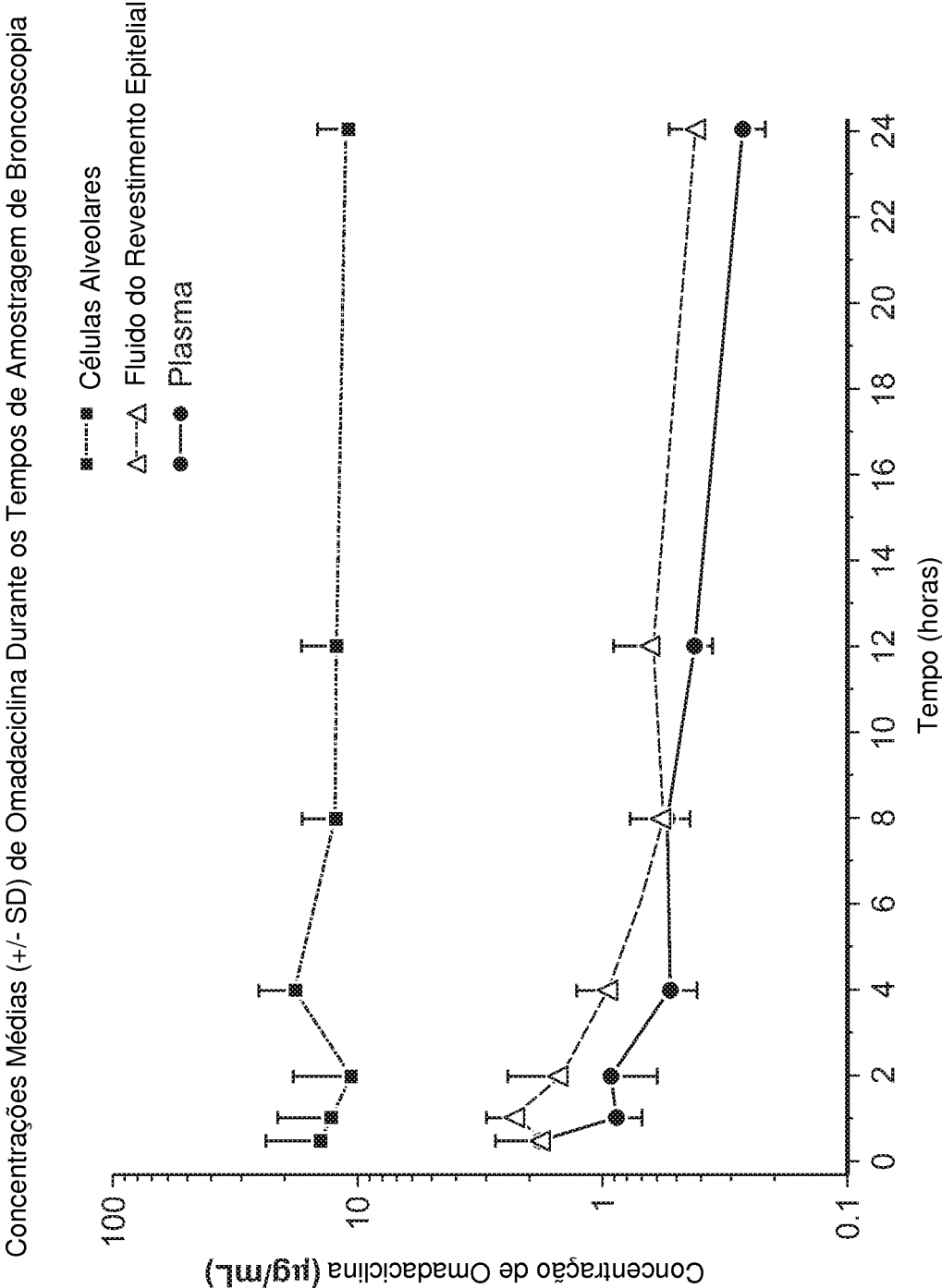


FIG. 1

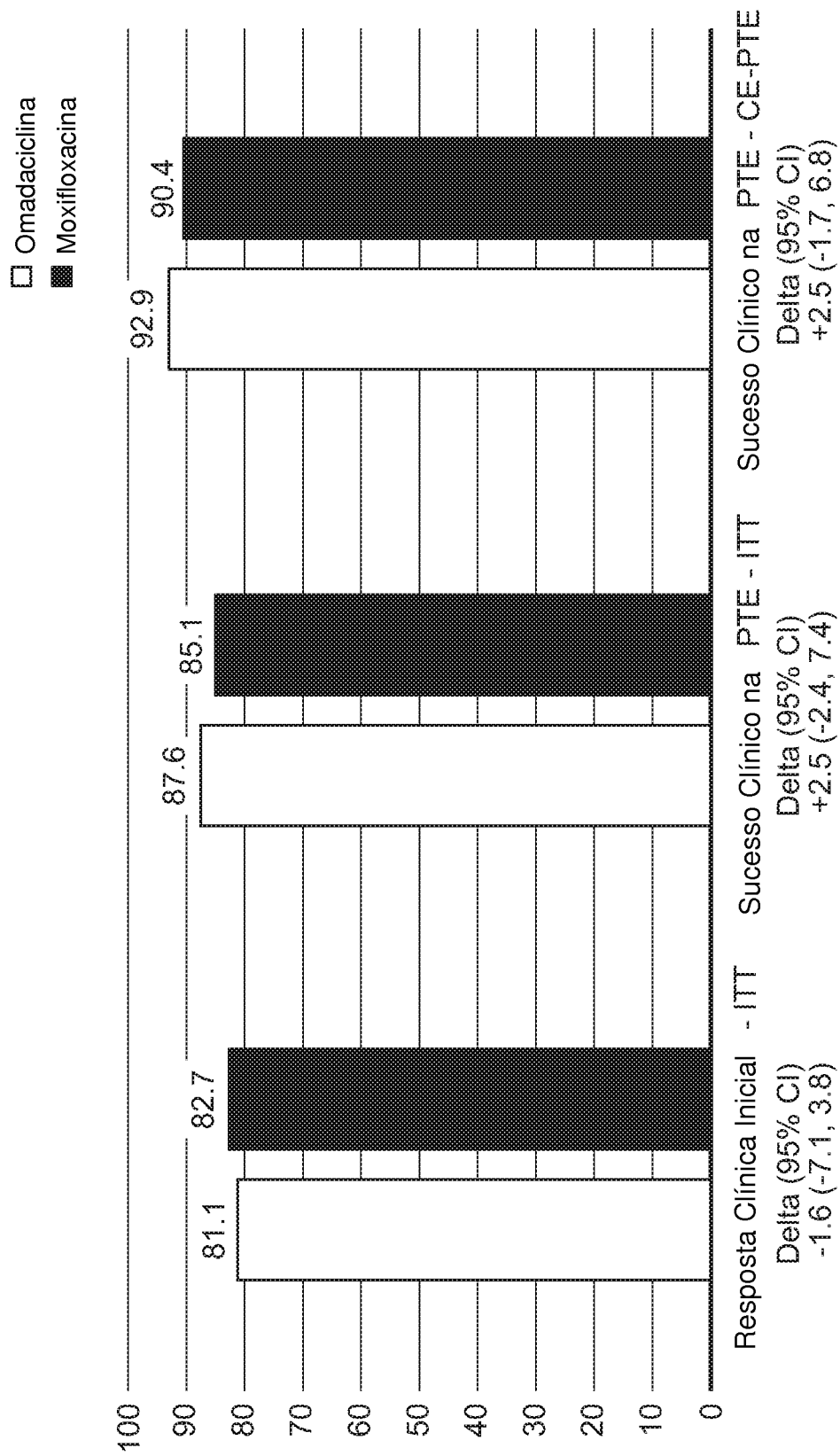


FIG. 2

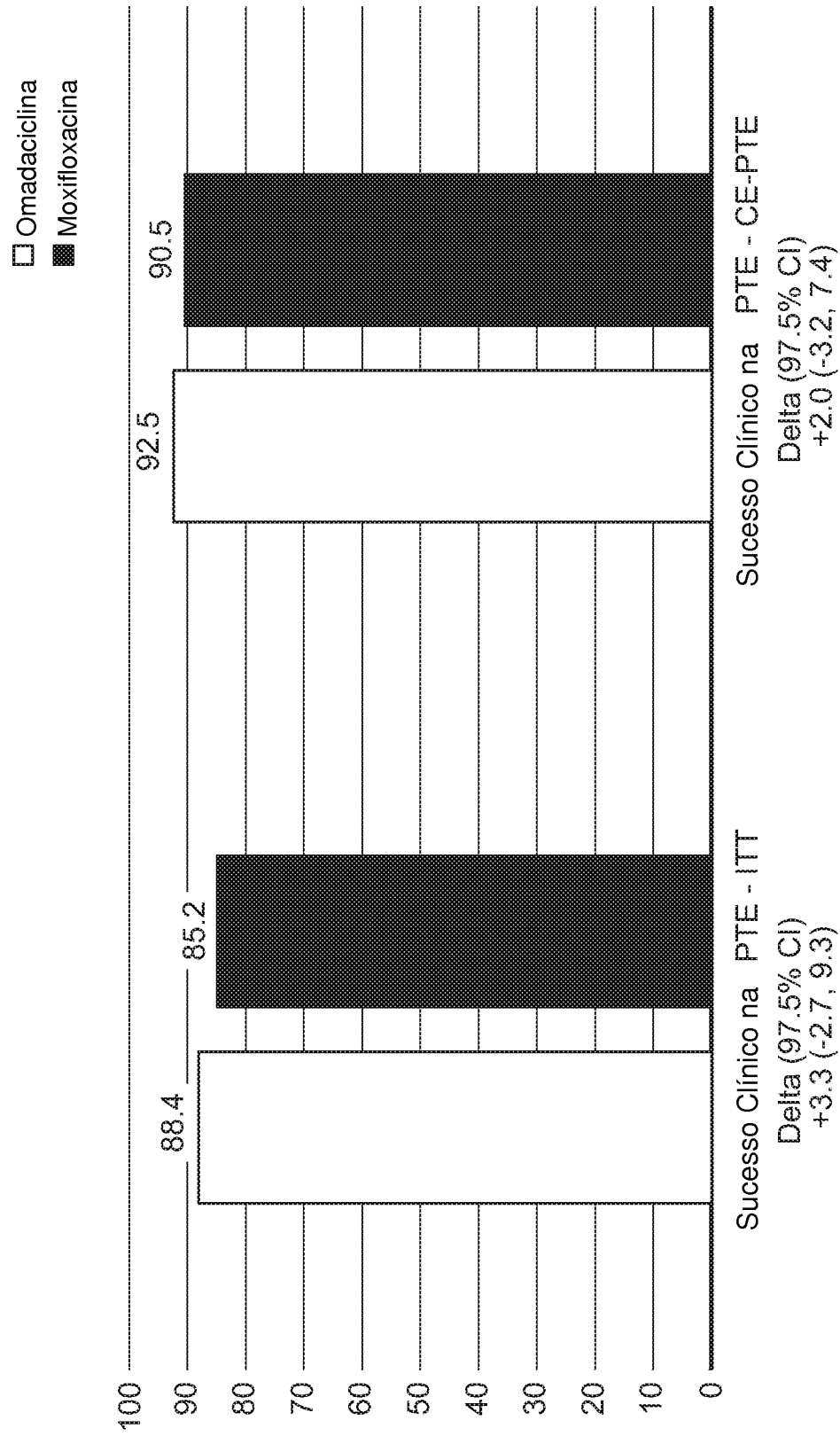


FIG. 3

Sucesso Clínico na PTE pelo Patógeno da Linha de Base*					
Patógeno da Linha de Base	Omadaciclina (N=204)		Moxifloxacina (N=182)		
	N	Sucesso Clínico n (%)	N1	Sucesso Clínico n (%)	
Patógenos Atípicos					
Mycoplasma pneumoniae	118	109 (92.4)	106	97 (91.5)	
Chlamydia pneumoniae	70	66 (94.3)	57	50 (87.7)	
Legionella pneumophila	28	25 (89.3)	28	25 (89.3)	
	37	35 (94.6)	37	36 (97.3)	
Bactérias Gram-Negativas (aeróbios)					
Haemophilus influenzae	79	67 (84.8)	68	55 (80.9)	
Haemophilus parainfluenzae	32	26 (81.3)	16	16 (100.0)	
Klebsiella pneumoniae	18	15 (83.3)	17	13 (76.5)	
	13	10 (76.9)	13	11 (84.6)	
Bactérias Gram-Positivas (aeróbios)					
Streptococcus pneumoniae	61	52 (85.2)	56	49 (87.5)	
PSSP	43	37 (86.0)	34	31 (91.2)	
Resistente a macrolídeo	26	23 (88.5)	22	21 (95.5)	
Staphylococcus aureus	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)	
	11	8 (72.7)	11	9 (81.8)	

*10 ou mais isolados

FIG. 4

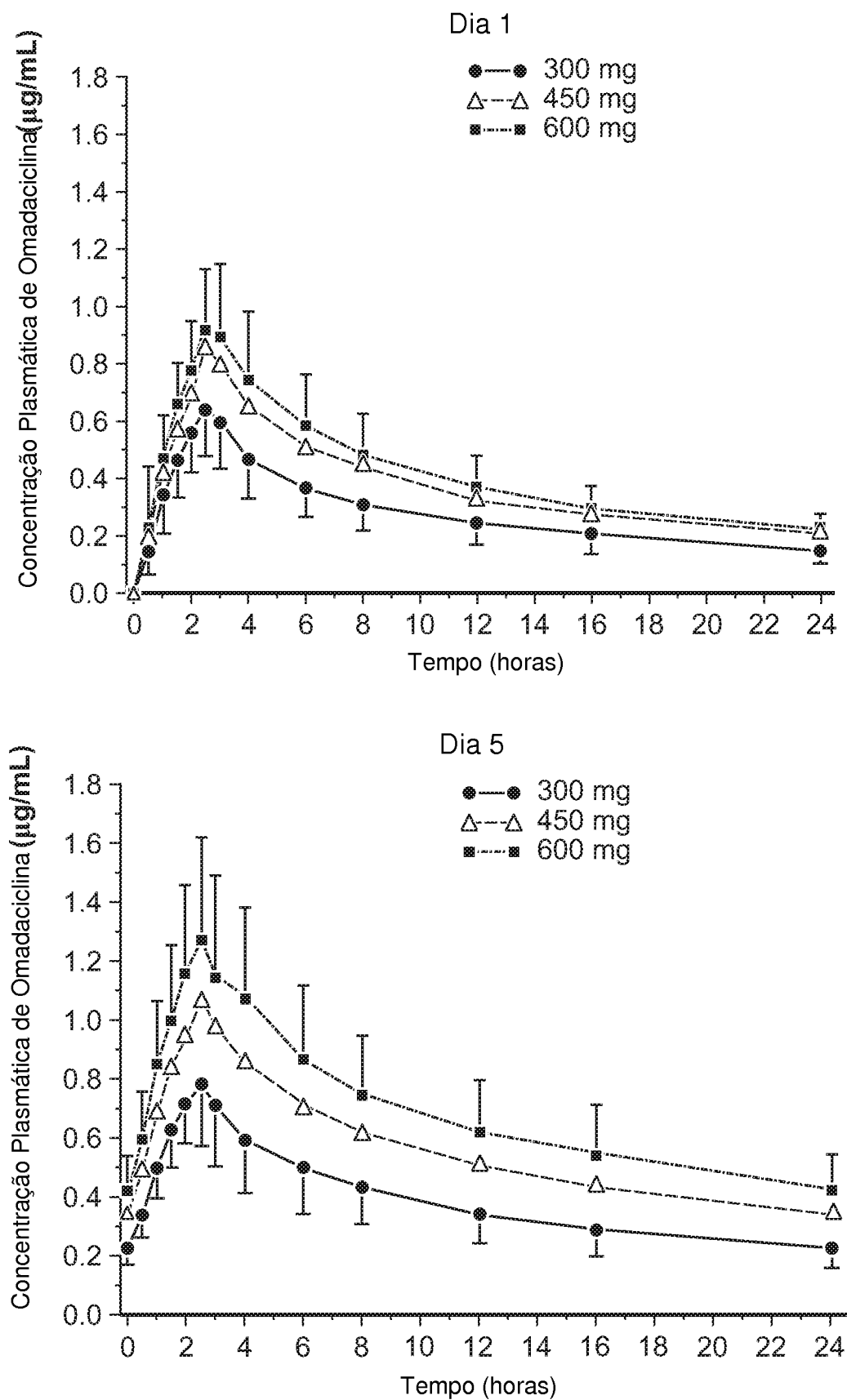


FIG. 5

RESUMO

MÉTODO PARA TRATAR PNEUMONIA BACTERIANA ADQUIRIDA
NA COMUNIDADE

A invenção aqui divulgada provê um método para tratar Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade (CABP) usando 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina ou um sal da mesma, em doses orais ou IV ou uma combinação de ambas.