



No. 12-048072- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 16:34:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

Act. 411 PRESENTACION Folios: 98



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES  
BACTERIANAS UTILIZANDO CEFTAROLINA

SOLICITANTES: ASTRAZENECA AB y FOREST LABORATORIES HOLDINGS  
LIMITED

DIRECCIÓN: S-151- 85 Sodertalje Suecia y 18 Parliament Street, Milner  
House, Hamilton, HM12 Bermuda.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 21 de Marzo de 2012



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD  
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000024

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB y FOREST  
LABORATORIES HOLDINGS LIMITED

Dirección: S-151- 85 Sodertalje Suecia y 18  
Parliament Street, Milner House, Hamilton,  
HM12 Bermuda.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Bermuda

Lugar de Constitución: Suecia y Bermuda

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747

TP 74.295

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: (1) Dirk THYE; (2) George TALBOT.

Dirección: (1) 826 Vallejo Street, San Francisco, CA 94133 Estados  
Unidos de América (2) 564 Maplewood Avenue, Wayne, PA 19087  
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Estadounidense.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/049659 Fecha Septiembre 21, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/035305 Fecha Marzo 24, 2011

6

Título (54) COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES  
BACTERIANAS UTILIZANDO CEFTAROLINA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/545.

Prioridad  
SI ☒ NO ☐

(33) País de  
Origen

US

US

(32) Fecha

Septiembre 21, 2009

Enero 14, 2010

(31) Número de Solicitud

61/244.120

61/294.901

9

Comprobante de pago No. 12-009884

Fecha Febrero 01 de 2012

7



**ANEXOS**



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. **08-129.814**.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

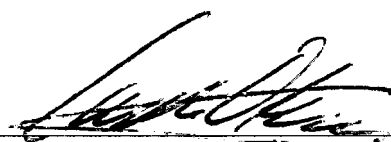


**FIGURA CARACTERÍSTICA:**



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                   |                |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|
|  | RECIBO DE CAJA | No. 12 - 009884                            |
|                                                                                   |                | Bogotá D.C., Febrero 01 de 2012 - 11:04:46 |

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 408377384 | 31/01/2012 | 2.360.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 590.000.00   | 590.000.00   |
|       |                         |                                            |              | \$590.000.00 |
|       |                         |                                            | =====        |              |

SON: \*\*QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_  
\*\*\*\*\*  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
No. 12-048072- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 16:34:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99  
  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

**Certificación Notarial**

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376-1993 Minjusticia

*Apostilla adjunta:*

|                                                        |                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| APOSTILLE<br>(Convention du La Haye du 5 octobre 1961) |                                             |
| 1. País:                                               | Suecia                                      |
| <u>El presente documento público</u>                   |                                             |
| 2. Ha sido firmado por:                                | Anne-Marie Bonde                            |
| 3. Actuando en calidad de:                             | Notario Público                             |
| 4. Lleva el sello / estampilla de:                     | Notario Público de Estocolmo.               |
| <u>Certificado</u>                                     |                                             |
| 5. En:                                                 | Estocolmo                                   |
| 6. El:                                                 | Día 26 de Octubre de 2007                   |
| 7. Por:                                                | Björn Sandin, Notario Público               |
| 8. Bajo el No.                                         | 4071                                        |
| 9. Sello / estampilla:                                 | Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo. |
| 10. Firma:                                             | (Firmado)                                   |

*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."*

*Fecha: 13 de Noviembre de 2007.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054*

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

**APOSTILLE**

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

**1. Country : Sweden**

**This public document**

**2. has been signed by Anne-Marie Bonde**

**3. acting in the capacity of Notary Public**

**4. bears the seal/stamp of**

**Notary Public in Stockholm**

**Certified**

**5. at Stockholm**

**6. the 26.10.2007**

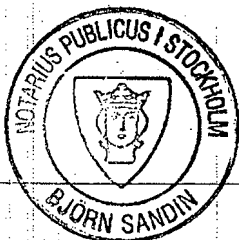
**7. by Björn Sandin**

**Notary Public**

**8. No 4071**

**9. Seal/stamp:**

**10. Signature:**



A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Björn Sandin".

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Mour  
Natalia Castro

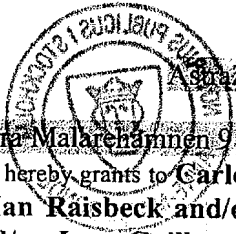
Zayde Chahí  
Simón Salina  
Alexander Agudelo  
Camilo A. Rodríguez  
Lina Mosquera  
Catalina Barbastefan

Of Counsel  
Guillermo Chahí  
Graciela Mel  
Jacqueline Chaparr  
Cruz E. de Montcalan

## Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in



El suscrito,

AbbaZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarenhamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mour and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mour y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

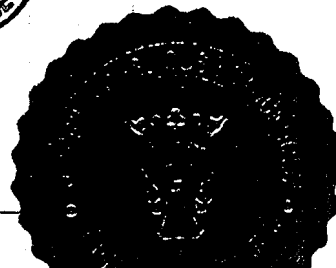
**Anders Burén**  
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City, Country/Ciudad, País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm  
hereby certify that

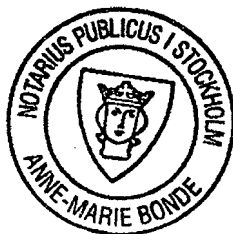
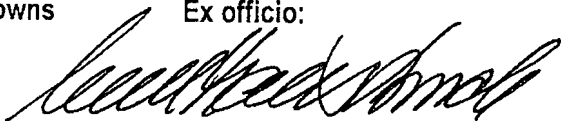
ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26  
Crowns Ex officio:



Anders Burén  
Authorized Signatory



**MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION**

**Notarial Certification**

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB
2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)

**Certificación Notarial**

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

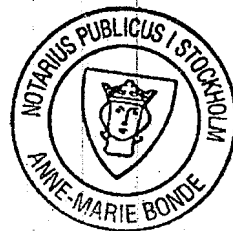
4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 Fax: 060 129840.  
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

#### Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

*Apostilla adjunta:*

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE  
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert. Bolagsverket"*

*Fecha: 13 de Noviembre de 2007.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com) No. 10-053*

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

**APOSTILLE**

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

**1. Country : Sweden**

**This public document**

**2. has been signed by Anne-Marie Bonde**

**3. acting in the capacity of Notary Public**

**4. bears the seal/stamp of**

**Notary Public in Stockholm**

**Certified**

**5. at Stockholm**

**6. the 26.10.2007**

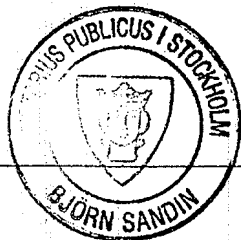
**7. by Björn Sandin**

**Notary Public**

**8. No 4070**

**9. Seal/stamp:**

**10. Signature:**



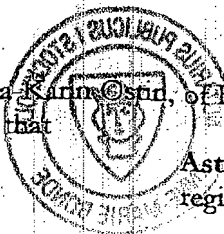
# Bolagsverket

851 81 Sundsvall  
Besökare: Badhusparken  
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40  
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



## Certificate of Good Standing

I, Anna Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

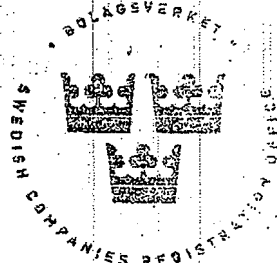


**AstraZeneca AB**  
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8<sup>th</sup> day of August in the year of two thousand and seven.

  
Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

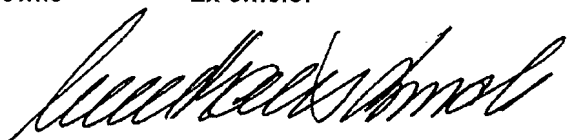
duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:



10.11.42p

The Ministry of Foreign  
Affairs in Stockholm hereby  
certifies that

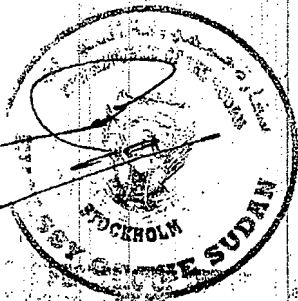
Mrs. Anna - Maria Bondé

Swedish Companies Registration  
Office, Sundsvall

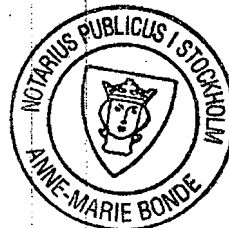
has issued and signed the  
foregoing attestation in his  
official capacity

For Stockholm this 14th day of August  
1942

*Agnete Ederlund*



SIGNATURE OF *Agnete Ederlund*  
AND STAMP OF *SCMFA*  
SIGNATURE *Mohamed Hussein*  
DATE *20-08-07*



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
24 March 2011 (24.03.2011)

(10) International Publication Number  
**WO 2011/035305 A1**

PCT

(51) International Patent Classification:  
A61K 31/545 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2010/049659

(22) International Filing Date:  
21 September 2010 (21.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/244,120 21 September 2009 (21.09.2009) US  
61/294,901 14 January 2010 (14.01.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED** [IE/]; 18 Parliament Street, Milner House, Hamilton, HM12 (BM).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **THYE, Dirk**; 826 Vallejo Street, San Francisco, CA 94133 (US). **TALBOT, George** [US/US]; 564 Maplewood Avenue, Wayne, PA 19087 (US).

(74) Agents: **CIRAULO, Michael** et al.; Forest Laboratories Inc., 500 Commack Road, Commack, NY 11725 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING BACTERIAL INFECTIONS USING CEFTAROLINE

(57) Abstract: The present invention relates to compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof (e.g., ceftaroline fosamil) and methods for treating bacterial infections, such as complicated skin and structure infections (cSSSI) and community-acquired bacterial pneumonia (CABP) by administering ceftaroline or a prodrug thereof, (e.g., ceftaroline fosamil).

WO 2011/035305 A1

## COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING BACTERIAL INFECTIONS USING CEFTAROLINE

### CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to U.S. Provisional Application Serial No. 61/244,120 filed on September 21, 2009 and U.S. Provisional Application Serial No. 61/294,901 filed on January 14, 2010, both of which are hereby incorporated by reference in their entirety.

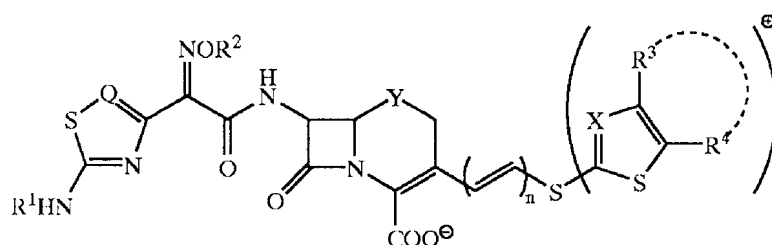
### FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof (e.g., ceftaroline fosamil) and methods for treating bacterial infections, such as complicated skin and structure infections (cSSSI) and community-acquired bacterial pneumonia (CABP) by administering ceftaroline or a prodrug thereof (e.g., ceftaroline fosamil).

### BACKGROUND OF THE INVENTION

Ceftaroline is a novel parenteral cephalosporin with a broad spectrum of activity against clinically important community-acquired and hospital-acquired Gram-negative and Gram-positive pathogens including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

U.S. Patent No. 6,417,175 discloses compounds having excellent antibacterial activities for a broad range of Gram-positive and Gram-negative bacteria. These compounds are represented by the general formula:

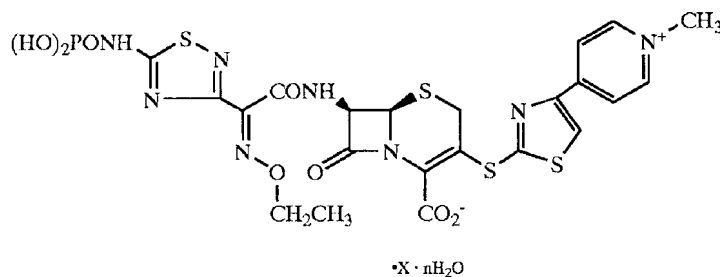


wherein R¹-R⁴, Q, X, Y and n are as defined therein.

U.S. Patent No. 6,417,175 discloses methods for preparing the compounds, and generically discloses formulations of the compounds, such as aqueous and saline solutions for

injection. One such compound is 7 $\beta$ -[2(Z)-ethoxyimino-2-(5-phosphonoamino-1,2,4-thiadiazole-3-yl)acetamido]-3-[4-(1-methyl-4-pyridinio)-2-thiazolythio]-3-cephem-4-carboxylate.

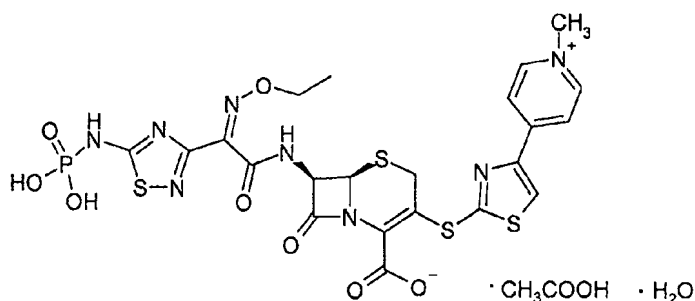
U.S. Patent No. 6,906,055 discloses a chemical genus which includes compounds of formula:



5

Ceftaroline fosamil is a sterile, synthetic, parenteral prodrug cephalosporin antibiotic. The N-phosphonoamino water-soluble prodrug is rapidly converted into the bioactive ceftaroline, which has been demonstrated to exhibit antibacterial activity. Ceftaroline fosamil is known as (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(ethoxyimino)-2-[5-(phosphonoamino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-[[4-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]sulfanyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate. Ceftaroline fosamil may be an acetic acid hydrous form.

10



15

U.S. Patent No. 7,419,973 discloses compositions comprising ceftaroline fosamil and a pH adjuster, such as, L-arginine.

U.S. Patent Nos. 6,417,175 and 6,906,055 and 7,419,973 are incorporated herein by reference, in their entirety.

There is an existing and continual need in the art for new and improved compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof and methods for treating bacterial infections by administering ceftaroline or a prodrug thereof. The present invention provides compositions and methods for treating bacterial infections using ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil). These compositions and methods are surprisingly and unexpectedly effective in treating bacterial infections, such as complicated skin and structure infections (cSSSI) and community-acquired bacterial pneumonia (CABP).

### SUMMARY OF THE INVENTION

According to some embodiments, the present invention provides compositions for treatment of bacterial infections that comprise from about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and less than 2% of an L-arginine adduct.

According to some embodiments, the present invention provides compositions for treatment of bacterial infections that comprise from about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof, and provide a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 50 to about 80 ml/min of about 1.2 times greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of more than about 80 ml/min.

According to some embodiments, the present invention provides compositions for treatment of bacterial infections that comprise from about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and provide a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 30 to about 50 ml/min of about 1.5 times greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of more than about 80 ml/min.

According to some embodiments, the present invention provides methods for treating bacterial infections in patients in need thereof by providing a dosage form comprising about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and adding about 20 ml of sterile water to the dosage form to form a constituted solution that has a pH of about 4.8 to about 6.5 and administering the constituted solution to the patients over a period of about one hour.

According to some embodiments, the present invention provides methods for treating bacterial infections by providing a dosage form comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering a constituted solution comprising the dosage form over a

period of about one hour to patients with a creatinine clearance from about 10 to about 50 ml/min.

According to some embodiments, the present invention provides methods for treating bacterial infections in patients in need thereof by providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour wherein the dosage form provides an *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a C<sub>max</sub> of about 15 to about 30 µg/ml and an AUC of about 45 to about 75 µg h /ml.

According to some embodiments, the present invention provides methods for treating bacterial infections in patients in need thereof by providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour and repeating the administration every 12 hours over a period of about 5 to about 14 days.

According to some embodiments, the present invention provides methods for treating bacterial infections by providing a dosage form comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour to patients with a creatinine clearance from about 10 to about 50 ml/min and repeating the administration every 12 hours over a period of about 5 to about 14 days.

According to some embodiments, the present invention provides methods for treating bacterial infections in patients in need thereof by administering a dosage form comprising about 200 mg to about 800 mg ceftaroline or a prodrug thereof and informing the patients that the composition is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to beta-lactams.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof and methods for treating bacterial infections by administering ceftaroline or a prodrug thereof.

In one aspect, the present invention provides compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof that are effective for the treatment of bacterial infections, *e.g.*, complicated skin

and structure infections (cSSSI) and community-acquired bacterial pneumonia (CABP). In some embodiments, the compositions comprise ceftaroline. In other embodiments, the compositions comprise phosphonocephem prodrugs of ceftaroline, *e.g.*, ceftaroline fosamil. In exemplary embodiments, the ceftaroline fosamil is anhydrous. In other embodiments, the compositions  
5 comprise ceftaroline fosamil monohydrate acetic acid solvate.

In some embodiments, the compositions may comprise from about 100 mg to about 1200 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil or ceftaroline fosamil monoacetate monohydrate). For example, the compositions may comprise about 100 mg, about 200 mg, about 300 mg, about 400 mg, about 500 mg, about 600 mg, about 800 mg, about 1000  
10 mg, or about 1200 mg of ceftaroline or a prodrug thereof.

In some embodiments, the compositions comprise an amount of ceftaroline or prodrug thereof, which is effective for treatment of bacterial infections such as complicated skin and skin structure infections (cSSSI) and community-acquired bacterial pneumonia (CABP). The amount may be about 100 mg, about 200 mg, about 300 mg, about 400 mg, about 500 mg, about 600 mg,  
15 about 700 mg, about 800 mg, about 900 mg, about 1000 mg or about 1200 mg. In some examples, the amount may be between about 200 mg to about 800 mg. In exemplary embodiments, the amount may be about 400 mg. In other exemplary embodiments, the amount may be about 600 mg. The compositions may further comprise one or more pharmaceutically acceptable carriers.

In further embodiments, the compositions may comprise L-arginine. L-arginine may be added as an alkalizing agent to control pH of the composition, to increase ionic strength and/or to improve solubility of ceftaroline or a prodrug thereof. For example, L-arginine may be added to control pH of a constituted solution comprising ceftaroline or a prodrug thereof to a pH between, about 4 and 7, for example, to a pH of about 4.8 to 6.5. In some examples, the pH may be  
20 between 4.5 and 6.5. Ceftaroline fosamil has aqueous solubility of about 8 to 30 mg per ml, which may be sufficient for some parenteral administration. L-arginine can improve the solubility to more than 200 mg per ml depending on the molarity of the solution. Thus, high doses, *e.g.*, about 600 mg of ceftaroline fosamil can administered with a smaller amount of injectable fluid, *e.g.*, about 2 ml or about 3 ml for intramuscular administration and using about  
25 50 ml for infusion solution.

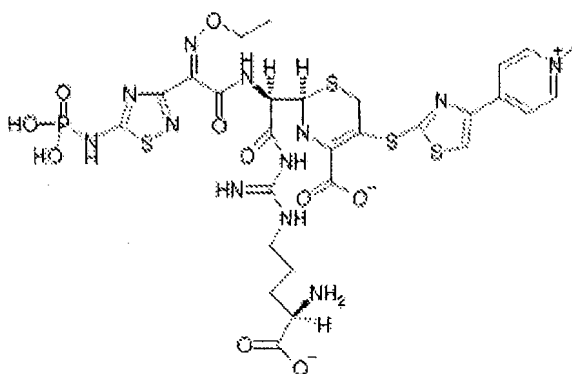
The ratio of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil or ceftaroline fosamil monoacetate monohydrate) to L-arginine may be about 1 to about 2, such as, about 1.4, about 1.5, about 1.6 or about 1.7. For example, the ratio may be about 1.5. In exemplary embodiments, the amount of L-arginine required to achieve the target pH in constituted solution may be about 660 mg/g of ceftaroline fosamil (anhydrous and acetic acid free), equivalent to ceftaroline fosamil:L-arginine (w/w) ratio of 1.5.

For example, about 395 mg of L-arginine may be used for about 600 mg of anhydrous and acetic acid free ceftaroline fosamil. In other examples, about 263 mg of L-arginine may be used for about 400 mg of anhydrous and acetic acid free ceftaroline fosamil. The ratio between ceftaroline fosamil monohydrate acetic acid solvate to L-arginine may be between about 1.7 to about 1.8.

Arginine can react with ceftaroline fosamil and its active metabolite ceftaroline to form an arginine adduct. The arginine adduct lacks beta-lactam ring and therefore, does not have antimicrobial properties. Thus, this reaction between ceftaroline and arginine is not desirable.

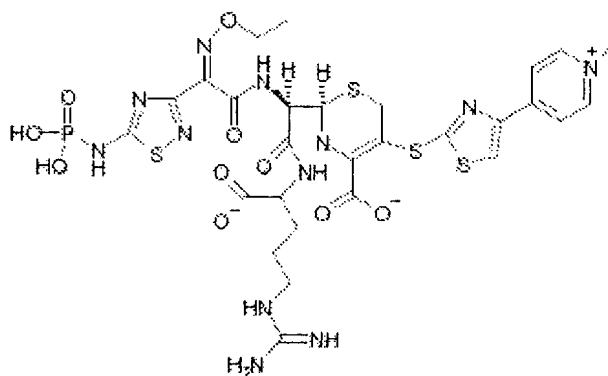
The present invention provides new and improved compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and L-arginine that comprise less than about 2% of arginine adduct. In some examples, the compositions comprise about 100 mg to about 1200 mg ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and L-arginine and less than about 2% of arginine adduct. Such compositions are effective for the treatment of bacterial infections, *e.g.*, cSSSI and CABP.

In some embodiments, the compositions may comprise an arginine adduct of Formula (I):



(I)

In other embodiments, the compositions may comprise an arginine adduct of Formula (II):

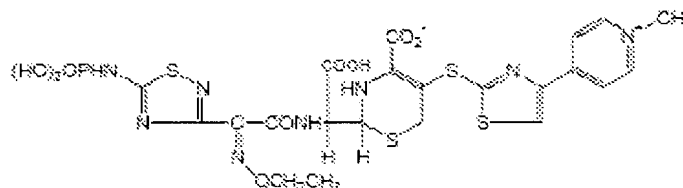


(II)

In some embodiments, the compositions comprise less than about 2% of arginine adduct. In exemplary embodiments, the compositions comprise from about 200 mg to about 800 mg of the ceftaroline or prodrug thereof, and less than about 2% of arginine adduct. In other exemplary embodiments, the compositions may comprise less than about 1.5% of arginine adduct, *e.g.*, at a level below about 0.1%, about 0.2 %, about 0.3 %, about 0.4%, about 0.5%, about 0.6 %, about 0.7 %, about 0.8%, about 0.9%, about 1%, about 1.1%, about 1.2 %, about 1.3%, about 1.4% or about 1.5%. In exemplary embodiments, the compositions may comprise between about 0.01 to about 1.5 % arginine adduct.

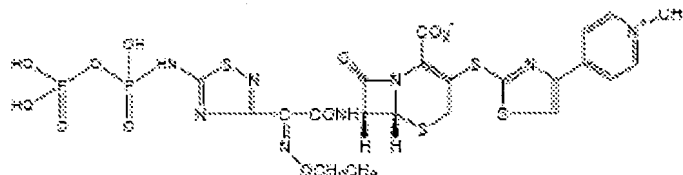
In some embodiments, the compositions may comprise less than about 10% total impurities. The impurities include, but are not limited to, process impurities or degradants of ceftaroline or a prodrug thereof. Some examples of such impurities are listed below.

U1 refers to ring opened ceftaroline of Formula (III):



(III)

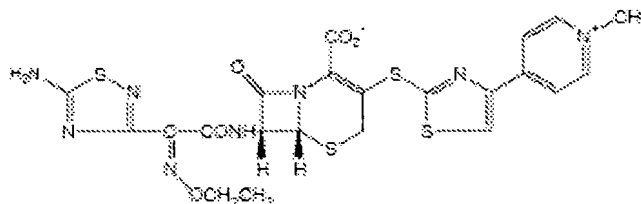
U2 refers to diphosphoric-type ceftaroline of Formula (IV):



(IV)

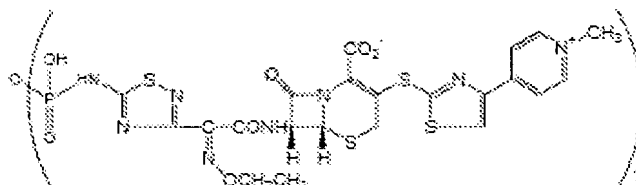
5

U3 refers to ceftaroline (active metabolite) of Formula (V):



(V)

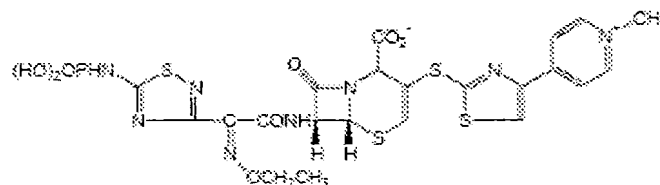
U4 refers to dimer of ceftaroline acetate of Formula (VI):



(VI)

10

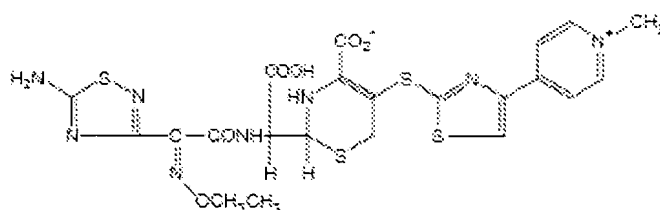
U5 refers to delta 2-type ceftaroline acetate of Formula (VII):



(VII)

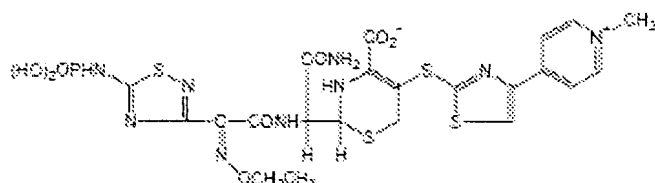
U6 refers to a ring-opened ceftaroline of Formula (VIII):

A



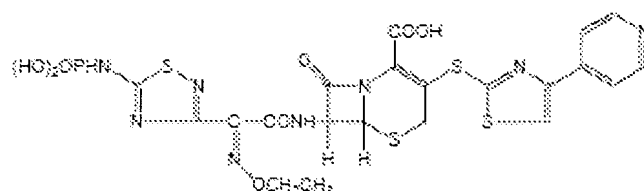
(VIII)

U7 refers to amide-type U-1 of Formula (IX):



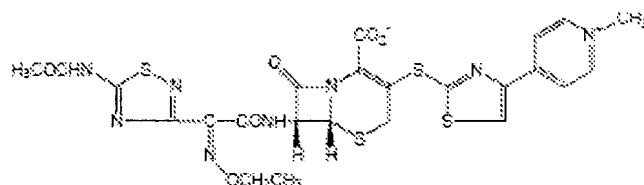
(IX)

U8 refers to des-methyl-type ceftaroline acetate of Formula X:



(X)

U9 refers to acetyl-type ceftaroline acetate of Formula XI:



(XI)

In some embodiments, the compositions comprise ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and about 1 to 10 % of impurities. In specific embodiments, the compositions may comprise about 0.05 to about 10 % of impurities.

In exemplary embodiments, the compositions may comprise less than about 5 % of impurities. For example, the compositions may comprise less than about 0.6% U1; less than about 0.6 % U2, less than about 5 % U3, less than about 0.2% U4, less than about 0.2 % U5, less than about 0.6% U6, less than about 0.2 % U7, less than about 0.2 % U8, less than about 1 % U9, or less than about 1.5 % adducts.

In some embodiments, the compositions comprise about 0.05 to about 0.2 % of U4, U5, U7 or U8. In other embodiments, the compositions comprise about 0.05 to about 0.6 % of U1, U2 or U6. In still other embodiments, the compositions comprise about 0.05 to about 0.6 % of U9. In certain embodiments, the compositions comprise about 0.05 to about 5 % of U3. In other embodiments, the compositions comprise about 0.05 to about 1.5 % of adduct.

Thus, in some embodiments the present invention provides compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) that are surprisingly and unexpectedly stable. For example, the compositions may include formulations comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and 0.9% sodium chloride, 5% dextrose, 2.5% dextrose, 0.45% sodium chloride or lactated Ringer's solution. In some embodiments, the compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may include 0.9% sodium chloride and be surprisingly and unexpectedly stable as demonstrated by the level of one or more impurities or adducts.

The compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof may provide an *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a C<sub>max</sub> of about 1 to about 100 µg/ml and an AUC of about 5 to about 200 µg h /ml. In specific embodiments, the compositions may provide an *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a C<sub>max</sub> of about 2 to about 50 µg/ml and an AUC of about 5 to about 150 µg h /ml. For example, compositions comprising about 600 mg of ceftaroline or prodrug thereof may provide *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a C<sub>max</sub> of about 15 to about 30 µg/ml and an AUC of about 45 to about 75 µg h /ml. In another example, compositions comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may provide *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a C<sub>max</sub> of about 8 to about 20 µg/ml and an AUC of about 25 to about 50 µg h /ml.

In some embodiments, the compositions comprise about 200 mg to 1200 mg ceftaroline fosamil and provide an *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a mean C<sub>max</sub> of less

than about 100 ug/ml. For example, the plasma profile comprises a mean C<sub>max</sub> of less than about 80 ug/ml; about 70 ug/ml; about 60 ug/ml; about 50 ug/ml; about 40 ug/ml or about 30 ug/ml. In exemplary embodiments, the plasma profile comprises a mean C<sub>max</sub> of about 10 to about 50 ug/ml. In other embodiments, the plasma profile comprises a mean C<sub>max</sub> of about 10 to about 40 ug/ml.

In other embodiments, the compositions comprise about 100 mg to 1200 mg ceftaroline fosamil and provide an *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a mean AUC<sub>0-∞</sub> of about 10 to 500 ug h/ml; about 10 to 400 ug h/ml; about 10 to 300 ug h/ml; about 10 to 200 ug h/ml or about 10 to 100 ug h/ml. In exemplary embodiments, the plasma profile comprises a mean AUC<sub>0-∞</sub> of about 10 to 200 ug h/ml.

In exemplary embodiments, the compositions comprise from about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and provide a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 50 to about 80 ml/min, which is greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min. For example, the AUC may be up to about 2 times greater, *e.g.*, about 1.2 times greater, about 1.3 times greater or about 1.5 times greater. In specific embodiments, the mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 50 to about 80 ml/min, is about 1.2 times greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min. For example, the compositions may comprise about 200 mg to 800 mg (such as about 600 mg) of ceftaroline or a prodrug thereof (such as ceftaroline fosamil) and provide a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 50 to about 80 ml/min, which is about 10% to about 50% greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min. In some examples, the mean AUC may be increased by about 15%, about 16%, about 17%, about 18%, about 19%, about 20%, about 21%, about 22%, about 23%, about 24% or about 25%.

In other exemplary embodiments, the compositions comprise from about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and provide a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 30 to about 50 ml/min of up to about 3 times greater, such as about 1.5 times greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min. For example, the compositions may comprise about 200 to

about 800 mg (such as about 600 mg) of ceftaroline or a prodrug thereof (such as ceftaroline fosamil) and provide a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 30 to about 50 ml/min, which is about 40% to about 100% greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min. In some  
5 examples, the mean AUC may be increased by about 45%, about 46%, about 47%, about 48%, about 49%, about 50%, about 51%, about 52%, about 53%, about 54% or about 55%.

In some embodiments, the present invention provides compositions comprising about 200 mg to 1200 mg ceftaroline fosamil that provide an in vivo plasma profile for ceftaroline comprising a mean Tmax of more than about 10 min. For example, the plasma profile comprises  
10 a mean Tmax of more than about 15 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 1 hour, 1.5 hours or about 2 hours. In exemplary embodiments, the plasma profile comprises a mean Tmax of about 30 minutes to about 4 hours, such as about 1.6 hours, about 2 hours, about 2.5 hours or about 3 hours.

In some embodiments, the present invention provides compositions consisting essentially  
15 of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil). In such compositions, ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) is the only active ingredient. An active ingredient as defined herein is one which is effective for the treatment of bacterial infections, *e.g.*, an antibacterial agent or an antimicrobial agent. Such compositions can have other ingredients that are inactive and/or not antibacterial agents, antimicrobial agents. Examples of such ingredients  
20 include, but are not limited to, one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, additives, or other ingredients useful in formulating the compositions.

Numerous standard references are available that describe procedures for preparing various compositions suitable for administering the compounds according to the invention. Examples of potential compositions and preparations are contained, for example, in the  
25 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., as well as Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

The compositions may be solid or liquid and be presented in the pharmaceutical forms,  
30 such as for example, plain or sugar-coated tablets, gelatin capsules, granules, suppositories,

injectable preparations, ointments, creams, gels, and prepared according to the usual methods. The active ingredient or ingredients can be incorporated with excipients usually employed in these pharmaceutical compositions, such as talc, gum arabic, lactose, starch, magnesium stearate, cocoa butter, aqueous or non-aqueous vehicles, fatty substances of animal or vegetable origin,  
5 paraffin derivatives, glycols, various wetting, dispersing or emulsifying agents and preservatives.

The compositions may be presented in the form of a lyophilisate intended to be dissolved extemporaneously in an appropriate vehicle, *e.g.*, apyrogenic sterile water. For example, the composition may be formulated as a solid dosage form, such as a dry powder, to be constituted with a diluent before administration. In exemplary embodiments, the composition may be  
10 formulated as a dry powder comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil). The dry powder may be constituted with a sterile diluent, such as water, to form a constituted solution before administration. The pH of the constituted solution may be between about 4 and about 7, for example, about 4.8 to about 6.5 or about 4.5 to about 6.5. In other embodiments, the pH of the constituted solution may be between about 5.6 and about 7. The  
15 constituted solution can be further diluted before administration using an appropriate solution, such as an infusion solution. Examples of such infusion solutions are 0.9% sodium chloride (normal saline), 5% dextrose, 2.5% dextrose and 0.45% sodium chloride and lactated Ringer's solution.

The compositions may be formulated in various solid oral dosage forms including such  
20 solid forms as tablets, gelcaps, capsules, caplets, granules, lozenges and bulk powders. The compositions of the present invention can be administered alone or combined with various pharmaceutically acceptable carriers, diluents (such as sucrose, mannitol, lactose, starches) and excipients known in the art, including, but not limited to suspending agents, solubilizers, buffering agents, binders, disintegrants, preservatives, colorants, flavorants, lubricants and the  
25 like. Time release capsules, tablets and gels may also be used in administering the compositions.

The compositions may also be formulated in various liquid oral dosage forms, including aqueous and non-aqueous solutions, emulsions, suspensions, syrups, and elixirs. Such dosage forms can also contain suitable inert diluents known in the art such as water and suitable excipients known in the art such as preservatives, wetting agents, sweeteners, flavorants, as well  
30 as agents for emulsifying and/or suspending the compounds of the invention. The compositions

of the present invention may be injected, for example, intravenously, in the form of an isotonic sterile solution. Other preparations are also possible.

For topical administration, the pharmaceutical composition can be in the form of creams, ointments, liniments, lotions, emulsions, suspensions, gels, solutions, pastes, powders, sprays, and drops suitable for administration to the skin, eye, ear or nose. Topical administration may also involve transdermal administration via means such as transdermal patches.

Acrosol formulations suitable for administering via inhalation also can be made. For example, the compounds according to the invention can be administered by inhalation in the form of a powder (*e.g.*, micronized) or in the form of atomized solutions or suspensions. The acrosol formulation can be placed into a pressurized acceptable propellant.

In another aspect, the present invention provides methods for treating bacterial infections by administering ceftaroline or a prodrug thereof. The methods include administering compositions or dosage forms comprising ceftaroline or a prodrug thereof as described above.

The methods include treatment of bacterial infections due to microorganisms, including Gram positive and Gram negative microorganisms such as *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates), *Streptococcus pneumoniae* (including multidrug-resistant isolates [MDRSP]), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus* group (including *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*), *Enterococcus faecalis* (ampicillin-susceptible), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae* (including beta-lactamase-producing strains) and *Haemophilus parainfluenzae* (including beta-lactamase-producing strains). The multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates are strains resistant to two or more of the following antibiotics: penicillin (minimum inhibitory concentration (MIC) > 2 mcg/ml), second generation cephalosporins (*e.g.*, cefuroxime), macrolides, chloramphenicol, fluoroquinolones, tetracyclines and trimethoprim/sulfamethoxazole.

In some embodiments, the methods include treating bacterial infections due to facultative Gram-positive microorganisms, *e.g.*, Group CFG streptococci, Viridans group streptococci and *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-intermediate, penicillin-resistant or multidrug-resistant); facultative Gram-negative microorganisms, *e.g.*, *Citrobacter koseri* (ceftazidime-susceptible),

*Citrobacter freundii* (ceftazidime-susceptible), *Enterobacter cloacae* (ceftazidime-susceptible), *Enterobacter aerogenes* (ceftazidime-susceptible), *Haemophilus influenzae* (beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant), *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasturella multocida*, *Providencia rettgeri* (ceftazidime-susceptible), *Proteus mirabilis* (ceftazidime-susceptible), *Salmonella* spp. (ceftazidime-susceptible) and *Shigella* spp. (ceftazidime-susceptible); and anaerobic microorganisms, e.g., *Clostridium* spp., *Finnegoldia magna*, *Propionibacterium acnes*, *Fusobacterium nucleatum* and *Fusobacterium necrophorum*.

In exemplary embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered to patients in need thereof for the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSI). The cSSSI may be due to Gram-positive and Gram-negative microorganisms, such as *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella* and *Morganella*. In exemplary embodiments, the microorganism may be a *Staphylococcus aureus* including methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. In other embodiments, the cSSSI may be due to *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* or *Streptococcus anginosus* group (including *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*). In still other embodiments, the cSSSI may be due to *Enterococcus faecalis*, e.g., an ampicillin-susceptible isolate of *Enterococcus faecalis*. In some embodiments, the cSSSI may be due to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* or *Morganella morganii*.

In some embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered to patients in need thereof for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia (CABP). The CABP may be due to Gram-positive and Gram-negative microorganisms, such as *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Haemophilus*, *Klebsiella* and *Escherichia*. In exemplary embodiments, the infection may be due to susceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*. In exemplary embodiments, the microorganism may be *Streptococcus pneumoniae*. The strain of *Streptococcus pneumoniae* may be penicillin-susceptible, penicillin-resistant or multidrug resistant. In further embodiments, the microorganism may be *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A. In some embodiments, the CABP may be associated with concurrent bacteremia. In other exemplary embodiments, the microorganism may be *Staphylococcus aureus*. The strain or isolate of *Staphylococcus aureus* may be methicillin-susceptible or methicillin-resistant. In still other exemplary embodiments, the

microorganism may be *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*. In exemplary embodiments, the microorganism may be a  $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR) strain of *Haemophilus influenzae*. In other embodiments, the CABP may be due to *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* or *Moraxella*. In further embodiments, the CABP may be due to *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* or *Moraxella catarrhalis*.

In exemplary embodiments, the methods include treatment of cSSSI or CABP by administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of ceftaroline or a prodrug thereof (e.g., ceftaroline fosamil). In some embodiments, the methods include administering ceftaroline or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof. In other embodiments, the methods include administering ceftaroline prodrug or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof. In exemplary embodiments, the prodrug may be a phosphono prodrug. In some examples, the ceftaroline prodrug may be ceftaroline fosamil. In some embodiments, the ceftaroline fosamil may be a hydrous form, e.g., a monohydrate form. In still other embodiments, ceftaroline fosamil may be in an anhydrous form. In some embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be a solvate form. For example, ceftaroline or prodrug of ceftaroline may be an acetic acid solvate form, such as, ceftaroline fosamil monohydrate, acetic acid solvate.

In some embodiments, methods of treating cSSSI or CABP by administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(ethoxyimino)-2-[5-(phosphonoamino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-[[4-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]sulfanyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate (i.e., ceftaroline fosamil) are provided.

In some embodiments, the methods for treating bacterial infection include administering between about 100 mg and about 2400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (e.g., ceftaroline fosamil). In further embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered in an amount between about 100 mg and about 1200 mg. In some embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered in an amount between about 200 mg and about 1000 mg. In exemplary embodiments, the amount may be about 100 mg, about 200 mg, about 300 mg, about 400 mg, about 500 mg, about 600 mg, about 700 mg, about 800 mg, about 900 mg, about 1000 mg, about 1100 mg or about 1200 mg. In certain embodiments, the amount may be about 400

mg. In other embodiments, the amount may be about 600 mg. In still other embodiments, the amount may be about 800 mg. In certain embodiments, the amount may be about 1200 mg. The methods include administering a dosage form comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) in an amount as described above. For example, the dosage forms may  
5 comprise between about 200 mg and about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil).

The amount may be administered in a single dose or multiple divided doses per day. For example, the amount may be administered as a single daily dose. In exemplary embodiments, about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may be administered  
10 per day. In other exemplary embodiments, about 1200 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may be administered per day. In some embodiments, the amount may be administered in two to eight doses per day. For example, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may be administered every 12 hours (*i.e.* twice a day). In some examples, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil)  
15 may be administered every 12 hours (*i.e.* twice a day).

In some embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered parenterally. Suitable methods for parenteral administration include, but are not limited to, administering a sterile aqueous preparation of the compound, which preferably is isotonic with the blood of the recipient (*e.g.*, physiological saline solution). Such preparations may include suspending agents  
20 and thickening agents and liposomes or other microparticulate systems, which are designed to target the compound to blood components or one or more organs. The preparation may be presented in a unit-dose or multi-dose form.

Parenteral administration may be intravenous, intra-arterial, intrathecal, intramuscular, subcutaneous, intramuscular, intra-abdominal (*e.g.*, intraperitoneal), etc. In some embodiments,  
25 the parenteral administration may be effected by infusion pumps (external or implantable) or any other suitable means appropriate to the desired administration modality.

Ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may be administered as a solution or suspension in a solvent, such as water, physiological saline, about a 5 % to about 10 % sugar (*e.g.*, glucose, dextrose) solution, or combinations thereof. In exemplary embodiments,  
30 ceftaroline or a prodrug thereof may be administered intravenously, such as, by infusion. In some

embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered by intravenous infusion over one hour. In other embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered through continuous or prolonged intravenous infusion. In still other embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered intramuscularly. For intramuscular administration of higher  
5 doses, the injection may occur at two or more intramuscular sites.

In some embodiments, the methods may include administering ceftaroline or a prodrug thereof every 4 hours, 6 hours, 8 hours, 12 hours, 18 hours or every 24 hours. For example, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 12 hours intravenously by infusion over one hour. In other embodiments, the methods may include administering ceftaroline or a  
10 prodrug thereof through continuous or prolonged infusion. For example, ceftaroline or a prodrug thereof may be administered by infusion over 2 hours, 3 hours, 4 hours, 5 hours, 6 hours, 7 hours, 8 hours, 9 hours, 10 hours, 11 hours or 12 hours. In other embodiments, the duration of infusion may be more than 12 hours, *e.g.*, 13 hours, 14 hours, 15 hours, 16 hours, 17 hours, 18 hours, 19 hours, 20 hours, 21 hours or 22 hours, 23 hours or 24 hours. For example, about 400  
15 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered by infusion over 12 hours. In another example, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered by infusion over 12 hours.

The duration of treatment may depend on the severity and site of infection and the patient's clinical and bacteriological progress. In some embodiments, the treatment may last  
20 between about 5 to 14 days. In other embodiments, the treatment may last between about 5 to 7 days. For example, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 24 hours for about five to fourteen days. In further embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 24 hours for about five to ten days. In other  
embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 24  
25 hours for about five to seven days.

In other embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 12 hours for about five to fourteen days. In other embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 12 hours for about five to ten days. In still other embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be  
30 administered every 12 hours for about five to seven days.

In other embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 8 hours for about five to fourteen days. For example, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 8 hours for about five to ten days. In further embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 8 hours for about five to seven days.

In some embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 24 hours for about five to fourteen days. For example, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 24 hours for about five to ten days. In exemplary embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 24 hours for about five to seven days.

In exemplary embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 12 hours for about five to fourteen days. In other embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 12 hours for about five to ten days. In still other embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 12 hours for about five to seven days.

In certain embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 8 hours for about five to fourteen days. In some embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 8 hours for about five to ten days. In other embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be administered every 8 hours for about five to seven days.

In exemplary embodiments, the methods include treating complicated skin and skin structure infections (cSSSI) by administering to a patient in need thereof about 600 mg ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) every 12 hours intravenously through infusion over one hour for five to fourteen days.

In other exemplary embodiments, the methods include treating community-acquired bacterial pneumonia (CABP) by administering about 600 mg ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) every 12 hours intravenously through infusion over one hour for five to seven days.

In some embodiments, the methods of treatment may require dosage adjustment depending on the patient to be treated. For example, patients with a creatinine clearance of more than 50 ml/min may not require dosage adjustment. Such patients may be treated by administering about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) intravenously every 12 hours, such as, for example, by infusion over one hour. In patients with impaired renal function with creatinine clearance of less than 50 ml/min, adjustment of the dosage regimen may be needed to avoid the accumulation of ceftaroline due to decreased clearance. For example, patients with creatinine clearance of about 10 ml/min to about 50 ml/min may be treated by administering about 400 mg ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) intravenously every 12 hours, such as, for example, by infusion over one hour.

Creatinine clearance can be estimated using the Cockcroft-Gault formula. For example, creatinine clearance may be calculated using the following formula, which represents a steady state of renal function.

Males: Creatinine clearance (ml/min) = Weight (kg) x (140 – age in years)/72 x serum creatinine (mg/dl)

Females: Creatinine clearance (ml/min) = 0.85 x value calculated for males

In some embodiments, a supplementary dose of ceftaroline or a prodrug thereof may be recommended if ceftaroline or a prodrug thereof is administered prior to hemodialysis. The amount of supplementary dose to be administered may depend on number of hours between administration of ceftaroline or a prodrug thereof and hemodialysis.

In some embodiments, the methods comprise providing a dosage form comprising about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and adding about 20 ml of sterile water to the dosage form to form a constituted solution that has a pH of between about 4 and about 7, and administering the constituted solution over a period of about one hour. In some examples, the constituted solution has a pH of about 4.8 to about 6.5. In other examples, the constituted solution has a pH of about 4.5 to about 6.5.

In other embodiments, the methods comprise providing a dosage form comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour to patients with a creatinine clearance from about 10 to about 50 ml/min. In further embodiments, the administration is repeated every 12

hours over a period of about five to fourteen days. In some examples, the administration is repeated every 12 hours over a period of about five to seven days.

In still other embodiments, the methods comprise providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour. In further embodiments, the administration is repeated every 12 hours over a period of about five to fourteen days. In some examples, the administration is repeated every 12 hours over a period of about five to seven days.

In some examples, the methods comprise providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour such that the dosage forms provide an *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a C<sub>max</sub> of about 15 to about 30 µg/ml and an AUC of about 45 to about 75 µg h /ml.

In some embodiments, the methods comprise providing dosage forms comprising about 100 mg to about 1200 mg of ceftaroline or a prodrug thereof that provide an *in vivo* plasma profile for ceftaroline comprising a mean T<sub>max</sub> of more than about 10 min. For example, the plasma profile comprises a mean T<sub>max</sub> of more than about 15 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 1 hour, 1.5 hours or about 2 hours. In exemplary embodiments, the plasma profile comprises a mean T<sub>max</sub> of about 30 minutes to about 4 hours, such as about 1.6 hours, about 2 hours, about 2.5 hours or about 3 hours.

In some embodiments, the methods comprise administering to the patient a dosage form comprising about 200 mg to about 800 mg ceftaroline or prodrug thereof and informing the patient that the dosage form is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to beta-lactams.

In some embodiments, the methods include providing a dosage form comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and providing instructions on administration of the dosage form.

In some embodiments, the methods include providing a dosage form comprising about 200 mg to about 1200 mg ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and

providing instructions to prepare a solution comprising the dosage form for intravenous or intramuscular administration. In exemplary embodiments, the methods comprise providing the dosage form as a sterile dry powder in a vial and providing instructions to constitute the vial with a diluent for intravenous administration. For example, the instructions may include constituting the vial with a specified amount of diluent, gently shaking until the powder is completely dissolved, withdrawing a specified volume of the constituted solution and adding it to an infusion bag containing up to about 250 ml of infusion solution and gently shaking to ensure complete mixing of the drug product. The infusion solutions include, but are not limited to, 0.9% sodium chloride (normal saline), 5% dextrose, 2.5% dextrose and 0.45% sodium chloride and lactated Ringer's solution. In exemplary embodiments, the instructions may further warn that the constituted solution is not for direct injection.

In exemplary embodiments, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may be reconstituted with about 20 ml of diluent and administered by infusion over about 1 hour. In other embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may be reconstituted with about 20 ml of diluent and administered by infusion over about 1 hour. In some embodiments, the reconstituted solution may be held for about one hour prior to transfer and dilution in the infusion bag. In other embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof is reconstituted in sterile water for injection and administered immediately. In particular embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof may be reconstituted using I.V. bags containing normal saline. The I.V. bags can be stored at room temperature for up to about 6 hours or at 2-8°C for up to about 24 hours prior to administration. In some embodiments, it may not be advisable to freeze the constituted solution.

In other embodiments, the dosage form is provided in a frozen bag or a pre-filled frozen syringe. In exemplary embodiments, the frozen bags may comprise about 1 mg/ml to 20 mg/ml ceftaroline or prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil). In some examples, the frozen bag may comprise about 2 mg/ml, about 3 mg/ml, about 4 mg/ml, about 5 mg/ml, about 6 mg/ml, about 7 mg/ml, about 8 mg/ml, about 9 mg/ml, about 10 mg/ml, about 11 mg/ml or about 12 mg/ml of ceftaroline or prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil). In addition, the frozen bags may comprise about 0.5 mg/ml to about 20 mg/ml of L-arginine. In exemplary embodiments, the frozen bags may comprise about 0.5 mg/ml, about 1 mg/ml, about 2 mg/ml, about 3 mg/ml,

about 4 mg/ml, about 5 mg/ml, about 6mg/ml, about 7 mg/ml, about 8 mg/ml, about 9 mg/ml or about 10 mg/ml of L-arginine. In some embodiments, the frozen bags may have a pH ranging from about 4.5 to about 7. In exemplary embodiments, the pH may be between about 5.5 and about 7.

5           In exemplary embodiments, the present invention provides frozen bags comprising compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) that are surprisingly and unexpectedly stable. For example, the compositions may include formulations comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and 0.9% sodium chloride, 5% dextrose, 2.5% dextrose, 0.45% sodium chloride or lactated Ringer's solution.

10           In some embodiments, the compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) may include 0.9% sodium chloride and be surprisingly and unexpectedly stable as demonstrated by the level of one or more impurities or adducts. For example, the total impurities may not be more than about 5%. In other embodiments, the compositions may comprise not more than about 5% U3, not more than about 0.6% U1 and/or not more than about  
15 0.6% U6. In exemplary embodiments, the total impurities in frozen bags may be less than 5%. In some examples, the frozen bags may comprise about 0.05% to about 5% total impurities. In specific embodiments, the frozen bags may comprise about 0.05% to about 5% U3, about 0.05% to about 0.6% U1 or about 0.05% to about 0.6% U6. For example, the compositions may comprise about 0.05 % to about 5% U3 after storage at -20°C after 0 to 6 months. In other  
20 embodiments, the compositions may comprise about 0.05 % to about 0.6% U1 after storage at -20°C after 0 to 6 months. In still other embodiments, the compositions may comprise about 0.05 % to about 0.6% U6 after storage at -20°C after 0 to 6 months.

          In further embodiments, instructions on administration of the dosage form are provided. For example, a subject is instructed to thaw the frozen bag or the frozen syringe prior to  
25 administration. The subject may be further instructed to dilute the composition with a compatible diluent prior to administration.

          In some embodiments, the method comprises preparing a solution of ceftaroline or a prodrug thereof for intramuscular administration. In exemplary embodiments, ceftaroline or a prodrug thereof is reconstituted with a specified amount of diluent and gently shaken until the  
30 powder is completely dissolved. In specific embodiments, the reconstituted solution is

administered by deep intramuscular injection into a large muscle mass, such as, the gluteal muscles or lateral part of the thigh. In exemplary embodiments, the reconstituted intramuscular solution is to be used within one about hour of preparation. For example, about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be reconstituted using about 2 ml of diluent and used for intramuscular administration. In other exemplary embodiments, about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be reconstituted using about 2 ml of diluent and used for intramuscular administration.

In exemplary embodiments, the methods include providing information that constituted solution containing ceftaroline or a prodrug thereof should be visually inspected for particulate matter and/or discoloration prior to administration. Further information that the constituted solutions may be yellow in color or infusion solutions may be clear or light to dark yellow in color may be provided. The color may depend on concentration and diluents used. The color of compositions comprising ceftaroline or a prodrug thereof may darken depending on storage conditions. In such embodiments, the product potency may not be adversely affected. The diluents that could be used for intravenous administration include, but are not limited to, 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (normal saline); 5% Dextrose Injection, USP; 2.5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride Injection, USP and Lactated Ringer's Injection, USP.

In further embodiments, the methods may provide instructions not to mix ceftaroline or a prodrug thereof with solutions containing other drugs.

In some embodiments, information that ceftaroline or prodrug thereof is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to beta-lactams may be provided. In further embodiments, the patient may be informed that serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions and serious skin reactions have been reported in patients receiving beta-lactam antibiotics and that such reactions are more likely to occur in individuals with a history of sensitivity to multiple allergens. In some embodiments, a careful inquiry may be needed to determine whether the subject to be treated has had a previous hypersensitivity reaction to other carbapenems, cephalosporins, penicillins or other allergens before treatment is initiated. In some embodiments, the patient is instructed to discontinue the drug if an allergic reaction occurs.

In some embodiments, information on adverse events may be provided. For example, the information that most common adverse reactions occurring in about 4% or more patients are diarrhea, nausea and headache may be provided.

In some embodiments, methods for treating bacterial infection, *e.g.*, cSSSI and CABP include providing a pharmaceutical product comprising a dosage form comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) and published material. For example, the pharmaceutical product may be a vial, a bag or a syringe, with or without a packaging material. In exemplary embodiments, the product may be a vial comprising about 400 mg or about 600 mg of sterile powder comprising ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil). The vial may comprise any of the compositions described above. The published material may contain information on administration of the dosage form. The published material may be a product insert, flyer, brochure, or a packaging material for the dosage form such as a bag, or the like. In exemplary embodiments, the published material contains instructions to constitute a vial containing the dosage form with a specified amount of diluent (*e.g.*, 20 ml for intravenous and 2 ml for intramuscular administration) and gently shake until the powder is completely dissolved. In further embodiments, the material contains instructions to withdraw a specified volume of the constituted solution and add it to an infusion bag containing a diluent, such as, 250 ml of 0.9% sodium chloride (normal saline), 5% dextrose, 2.5% dextrose and 0.45% sodium chloride or Lactated Ringer's solution and gently shake to ensure complete mixing of the drug product. The published material may further state that the constituted solution is not for direct injection. In exemplary embodiments, the material contains instructions that about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof is to be reconstituted with about 20 ml of diluent and administered by infusion over about 1 hour. In other exemplary embodiments, the material contains instructions that about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof is to be reconstituted with about 20 ml of diluent and administered by infusion over about 1 hour. In some examples, the material contains instructions that that about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be reconstituted using about 2 ml of diluent and used for intramuscular administration. In other exemplary embodiments, the material contains instructions that about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof may be reconstituted using about 2 ml of diluent and used for intramuscular administration.

For products, such as frozen bags and pre-filled syringes, the material may include instructions to thaw the frozen bag or the frozen syringe prior to administration. In further

embodiments, the material may have instructions to dilute the composition with a compatible diluent prior to administration.

In some embodiments, the methods comprise providing a dosage form comprising about 100 mg to about 1200 mg ceftaroline or a prodrug thereof to a patient in need thereof and  
5 informing the patient that the dosage form is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to beta-lactams.

In further embodiments, the patient may be informed that serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions and serious skin reactions have been reported in  
10 patients receiving beta-lactam antibiotics and that such reactions are more likely to occur in individuals with a history of sensitivity to multiple allergens. In some embodiments, a careful inquiry may be needed to determine whether the subject to be treated has had a previous hypersensitivity reaction to other carbapenems, cephalosporins, penicillins or other allergens before treatment is initiated. In some embodiments, the patient is instructed to discontinue the drug if an allergic reaction occurs.

15 In some embodiments, the methods comprise providing a dosage form comprising about 100 mg to about 1200 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and providing information on interaction of the ceftaroline or prodrug thereof with other antimicrobial agents. For example, the methods may comprise informing that there is no antagonism between ceftaroline or a prodrug thereof and other commonly used antibacterial agents. Examples of such antibacterial agents,  
20 include but are not limited to, vancomycin, linezolid, daptomycin, levofloxacin, azithromycin, amikacin, aztreonam, tigecycline, and meropenem. In some embodiments, the methods may comprise providing information that there is synergy between ceftaroline and other antimicrobial agents. For example, information that there is demonstrated synergy between ceftaroline or a prodrug thereof and an antibacterial or antimicrobial agent, *e.g.*, amikacin may be provided.  
25 Examples of other antibacterial agents, include but are not limited to, vancomycin, linezolid, daptomycin, levofloxacin, azithromycin, aztreonam, tigecycline, and meropenem.

Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein generally have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs.

The term “prodrug” means a compound that is a drug precursor, which upon administration to a subject undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound, which is an active moiety. Suitable prodrugs of ceftaroline include, but are not limited to phosphonocephem derivatives, such as, *e.g.*, 7 $\beta$ -[2(Z)-ethoxyimino-2-(5-phosphonoamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-[4-(1-methyl-4-pyridinio)-2-thiazolythio]-3-cephem-4-carboxylate.

Solvates of a compound may form when a solvent molecule(s) is incorporated into the crystalline lattice structure of ceftaroline or a prodrug thereof molecule during, for example, a crystallization process. Suitable solvates include, *e.g.*, hydrates (monohydrate, sesquihydrate, dihydrate), solvates with organic compounds (*e.g.*, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CN), and combinations thereof.

The term “consisting essentially of” as used herein for compositions or dosage forms means that ceftaroline or a prodrug thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) is the only active ingredient in the compositions or dosage forms. An “active ingredient” as used herein refers to an antimicrobial agent or an antibacterial agent or an agent which is effective for the treatment of a bacterial infection.

The term “about” or “approximately” means within an acceptable error range for the particular value as determined by one of ordinary skill in the art, which will depend in part on how the value is measured or determined, *i.e.*, the limitations of the measurement system. For example, “about” can mean within 1 or more than 1 standard deviation, per practice in the art. Alternatively, “about” with respect to the compositions can mean plus or minus a range of up to 20%, preferably up to 10%, more preferably up to 5%. Alternatively, particularly with respect to biological systems or processes, the term can mean within an order of magnitude, preferably within 5-fold, and more preferably within 2-fold, of a value. Where particular values are described in the application and claims, unless otherwise stated the term “about” means within an acceptable error range for the particular value. For example, when referring to a period of time, *e.g.*, hours, the present values ( $\pm 20\%$ ) are more applicable. Thus, 6 hours can be, *e.g.*, 4.8 hours, 5.5 hours, 6.5 hours, 7.2 hours, as well as the usual 6 hours.

The terms “treat,” “treatment,” and “treating” refer to one or more of the following: relieving or alleviating at least one symptom of a bacterial infection in a subject; relieving or

alleviating the intensity and/or duration of a manifestation of bacterial infection experienced by a subject; and arresting, delaying the onset (*i.e.*, the period prior to clinical manifestation of infection) and/or reducing the risk of developing or worsening a bacterial infection.

The term “community acquired pneumonia” as used herein is equivalent and has been used interchangeably with the term “community acquired bacterial pneumonia.”

The term "therapeutically effective" applied to dose or amount refers to that quantity of a compound or pharmaceutical composition that is sufficient to result in a desired activity upon administration to a mammal in need thereof. An “effective amount” means the amount of a compound according to the invention that, when administered to a patient for treating an infection or disease is sufficient to effect such treatment. The “effective amount” will vary depending on the active ingredient, the state of infection, disease or condition to be treated and its severity, and the age, weight, physical condition and responsiveness of the mammal to be treated.

EXAMPLES

The following examples are merely illustrative of the present invention and should not be construed as limiting the scope of the invention in any way as many variations and equivalents that are encompassed by the present invention will become apparent to those skilled in the art upon reading the present disclosure.

EXAMPLE 1

The prodrug, ceftaroline fosamil, is rapidly converted into bioactive ceftaroline in plasma. The mean pharmacokinetic parameters of ceftaroline in adults with normal renal function after single and multiple 60-minute IV infusions of 600 mg ceftaroline fosamil administered every 12 hours are summarized in Table 1. The standard deviation is shown in brackets. Pharmacokinetic characteristics were similar for single and multiple dose administration.

Table 1: Mean Pharmacokinetic Parameters of Ceftaroline IV in Adults

| Parameter                | Single 600 mg Dose<br>Administered as a 60 Minute<br>Infusion | Multiple 600 mg Doses<br>Administered Every 12<br>Hours as 60 Minute<br>Infusions |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| C <sub>max</sub> (µg/mL) | 19.0 (0.71)                                                   | 21.3 (4.10)                                                                       |
| AUC (µg•h/mL) *          | 56.8 (8.94)                                                   | 56.2 (8.90)                                                                       |

|                                                                                                         |             |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| t <sub>1/2</sub> (h)                                                                                    | 1.60 (0.38) | 2.66 (0.40) |
| CL/Fm (L/h)                                                                                             | 9.58 (1.85) | 9.60 (1.40) |
| *AUC <sub>0-∞</sub> for single-dose administration, AUC <sub>0-τ</sub> for multiple-dose administration |             |             |

The C<sub>max</sub> and AUC of ceftaroline increased approximately in proportion to increases in dose within the dose range of 50 to 1000 mg. No appreciable accumulation of ceftaroline fosamil or ceftaroline was observed following multiple IV infusions of 600 mg administered every 8 or 12 hours for up to 14 days in subjects with normal renal function. The binding of ceftaroline to human plasma protein was low (approximately 20%) and decreased only slightly with increasing concentrations.

The prodrug, ceftaroline fosamil, was rapidly converted into bioactive ceftaroline in plasma, and the conversion appeared to be mediated by a phosphatase enzyme. Hydrolysis of the beta-lactam ring of ceftaroline subsequently occurred to form the microbiologically inactive, open-ring metabolite ceftaroline M-1. The mean plasma ceftaroline M-1 to ceftaroline AUC ratio following a single 600 mg IV infusion of ceftaroline fosamil in healthy subjects was approximately 20-30%. In pooled human liver microsomes, low (< 12%) metabolic turnover was observed for ceftaroline fosamil and ceftaroline. These studies indicate that hepatic CYP450 enzymes are unlikely to significantly metabolize ceftaroline fosamil or ceftaroline.

Ceftaroline and its metabolites are primarily eliminated by the kidneys. The mean plasma terminal elimination half-life of ceftaroline in healthy adults with normal renal function was approximately 2.5 hours.

Following administration of a single 600 mg IV dose of radiolabeled ceftaroline fosamil to healthy male adults, approximately 87% of radioactivity was recovered in urine and 6% in feces. The majority of the radioactivity (~90%) was recovered within 48 hours. Of the radioactivity recovered in urine, approximately 64% was excreted as ceftaroline and approximately 2% as ceftaroline-M-1.

Special Populations

Following administration of a single 600 mg intravenous dose of ceftaroline fosamil, the mean AUC of ceftaroline in subjects with mild (50 mL/min < CrCl ≤ 80 mL/min) or moderate (30 mL/min < CrCl ≤ 50 mL/min) renal impairment was increased by 19% and 52%, respectively, compared to mean values in healthy subjects with normal renal function (CrCl > 80

mL/min). Following administration of a single 400 mg intravenous dose of ceftaroline fosamil, the mean AUC of ceftaroline in subjects with severe ( $\text{CrCl} \leq 30$  mL/min) renal impairment was increased by 115% compared to mean values in healthy subjects with normal renal function.

A single 400 mg dose of ceftaroline fosamil was administered to subjects with end stage renal disease (ESRD) either 4 hours prior to or 1 hour after hemodialysis (HD). The mean ceftaroline AUC following the pre- and post-HD infusion was increased by approximately 89% and 167%, respectively, compared to mean values in healthy subjects with normal renal function. The mean recovery of ceftaroline in the dialysate following a 4-hour HD session was 76.5 mg, or 21.6% of the administered dose.

Following administration of a 600 mg intravenous dose of ceftaroline fosamil to healthy elderly subjects ( $\geq 65$  years of age), the mean AUC of ceftaroline was slightly higher (~33%) than that in healthy young adult subjects (18-45 years of age).  $C_{\text{max}}$  was not significantly different between the elderly and younger subjects. The difference in AUC was attributable to decreased renal function in the elderly subjects and was not believed to be clinically significant.

The pharmacokinetics of ceftaroline were evaluated in adolescent patients (ages 12 to 17) with normal renal function. The mean values of  $C_{\text{max}}$  and AUC for ceftaroline observed in adolescent subjects who received 8 mg/kg ceftaroline fosamil (or 600 mg for subjects weighing  $> 75$  kg) were about 10% and 23% less than the values observed in adult subjects following administration of a 600 mg dose of ceftaroline fosamil.

#### Gender

In Phase 1 studies in healthy subjects,  $C_{\text{max}}$  and AUC for ceftaroline were similar between males and females, although there was a trend for slightly higher AUC (6-15%) and  $C_{\text{max}}$  (17-22%) in female subjects. Population pharmacokinetic analysis of data from Phase 1, 2 and 3 clinical studies did not identify clinically meaningful increases in ceftaroline exposure based on gender. No dose adjustment is required based on gender.

#### Drug Interactions

*In vitro* studies in human liver microsomes suggest that neither ceftaroline fosamil nor ceftaroline inhibits the major cytochrome P450 isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4. *In vitro* studies in human hepatocytes have also demonstrated that ceftaroline fosamil, ceftaroline, and its inactive open-ring metabolite are not inducers of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or

CYP3A4/5. Therefore, ceftaroline fosamil is not expected to inhibit or induce the clearance of drugs that are metabolized by these metabolic pathways in a clinically relevant manner.

Exploratory population PK analysis did not identify any clinically relevant increases in ceftaroline exposure ( $C_{max}$  and AUC) in patients with cSSSI or CABP who were taking concomitant medications that are known inhibitors, inducers, and substrates of the cytochrome P450 system. Thus, the present example establishes that ceftaroline and prodrugs thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) are surprisingly and unexpectedly safe and effective for the treatment of bacterial infections including community acquired pneumonia and cSSSI.

EXAMPLE 2

A total of 1396 adults with clinically documented complicated skin and skin structure infections (cSSSI) were enrolled in two randomized, multi-center, multinational, double-blind, studies comparing 600 mg ceftaroline fosamil administered intravenously over 1 hour every 12 hours to vancomycin plus aztreonam [1 g vancomycin administered intravenously over 1 hour followed by 1 g aztreonam administered intravenously over 1 hour every 12 hours]. Patients with cSSSI (deep/extensive cellulitis, a major abscess, a wound infection [surgical or traumatic], infected insect bites, burns or ulcers, lower extremity infection in patients with diabetes mellitus or peripheral vascular disease), were enrolled in the studies. Treatment duration was 5 to 14 days. A switch to oral therapy was not allowed. The Modified Intent-to-Treat (MITT) population included all patients who received any amount of study drug according to their randomized treatment group. The Clinically Evaluable (CE) population included patients in the MITT population who demonstrated sufficient adherence to the protocol.

The primary efficacy endpoint was clinical response at the Test of Cure (TOC) visit in the co-primary CE and MITT populations (Table 2). Ceftaroline was non-inferior to vancomycin plus aztreonam. In a subgroup analysis (CE population), the comparative clinical cure rates between the ceftaroline group and the vancomycin plus aztreonam group were not affected by age, gender, race, ethnicity, or weight. Clinical cure rates at TOC by pathogen in the Microbiologically Evaluable (ME) population are presented in Table 3.

Table 2: Clinical Cure Rates at TOC from two Phase 3 Studies in cSSSI after 5 to 14 days of Therapy

| Ceftaroline | Vancomycin/ | Treatment |
|-------------|-------------|-----------|
|-------------|-------------|-----------|

|                           | fosamil<br>n/N (%) | Aztreonam<br>n/N (%) | Difference<br>(2-sided 95% CI) |
|---------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|
| <b>Integrated Studies</b> |                    |                      |                                |
| CE                        | 559/610 (91.6)     | 549/592 (92.7)       | -1.1 (-4.2, 2.0)               |
| MITT                      | 595/693 (85.9)     | 586/685 (85.5)       | 0.3 (-3.4, 4.0)                |
| <b>cSSSI Study 1</b>      |                    |                      |                                |
| CE                        | 288/316 (91.1)     | 280/300 (93.3)       | -2.2 (-6.6, 2.1)               |
| MITT                      | 304/351 (86.6)     | 297/347 (85.6)       | 1.0 (-4.2, 6.2)                |
| <b>cSSSI Study 2</b>      |                    |                      |                                |
| CE                        | 271/294 (92.2)     | 269/292 (92.1)       | 0.1 (-4.4., 4.5)               |
| MITT                      | 291/342 (85.1)     | 289/338 (85.5)       | -0.4 (-5.8, 5.0)               |

**Table 3: Clinical Cure Rates by Infecting Pathogen from Microbiologically Evaluable Patients with cSSSI (Data from two integrated Phase 3 Studies)**

|                                                   | Ceftaroline fosamil<br>n/N (%) | Vancomycin/Aztreonam<br>n/N (%) |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Gram-positive:</b>                             |                                |                                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                      | 352/378 (93.1%)                | 336/356 (94.4%)                 |
| MSSA (methicillin-susceptible)                    | 212/228 (93.0%)                | 225/238 (94.5%)                 |
| MRSA (methicillin-resistant)                      | 142/152 (93.4%)                | 115/122 (94.3%)                 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                     | 56/56 (100%)                   | 56/58 (96.6%)                   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                   | 21/22 (95.5%)                  | 18/18 (100%)                    |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i>                 | 13/13 (100%)                   | 15/16 (93.8%)                   |
| <i>Streptococcus anginosus</i> group <sup>a</sup> | 12/13 (92.3%)                  | 15/16 (93.8%)                   |
| <b>Gram-negative:</b>                             |                                |                                 |
| <i>Escherichia coli</i>                           | 20/21 (95.2%)                  | 19/21 (90.5%)                   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                      | 17/18 (94.4%)                  | 13/14 (92.9%)                   |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                         | 10/12 (83.3%)                  | 6/6 (100%)                      |
| <i>Morganella morganii</i>                        | 11/12 (91.7%)                  | 5/6 (83.3%)                     |

<sup>a</sup> Includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*.

**EXAMPLE 3**

25

A total of 1240 adults with a diagnosis of Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP) were enrolled in two randomized, multi-center, multinational, double-blind, studies (Studies 1 and 2) comparing ceftaroline fosamil (600 mg administered intravenously over 1 hour every 12h) to ceftriaxone (1 g ceftriaxone administered intravenously over 0.5 hour every 24h).

5 In both treatment groups of CABP Study 1, two doses of oral clarithromycin (500 mg q12h), were administered as adjunctive therapy starting on Study Day 1. No adjunctive macrolide therapy was used in CABP Study 2. Patients with new or progressive pulmonary infiltrate(s) on chest radiography and clinical signs and symptoms consistent with CABP with the need for hospitalization and IV therapy were enrolled in the studies. Treatment duration was 5 to 7 days.

10 A switch to oral therapy was not allowed. The Modified Intent-to-Treat Efficacy (MITTE) population included all patients who received any amount of study drug according to their randomized treatment group and were in PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) Risk Class III or IV. The Clinically Evaluable (CE) population included patients in the MITTE population who demonstrated sufficient adherence to the protocol.

15 The primary efficacy endpoint was the clinical response at the Test of Cure (TOC) visit in the co-primary CE and MITTE populations (Table 4). In a subgroup analysis (CE population), the comparative clinical cure rates between the ceftaroline group and the ceftriaxone group were not affected by age, gender, race, ethnicity, or weight. Clinical cure rates at TOC by pathogen in the Microbiologically Evaluable (ME) population are presented in Table 5.

**Table 4: Clinical Cure Rates at TOC from Two Phase 3 Studies in CABP after 5 to 7 Days of Therapy**

|                           | Ceftaroline fosamil<br>n/N (%) | Ceftriaxone<br>n/N (%) | Treatment<br>Difference<br>(2-sided 95% CI) |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Integrated Studies</b> |                                |                        |                                             |
| CE                        | 387/459 (84.3%)                | 349/449 (77.7%)        | 6.7 (1.6, 11.8)                             |
| MITTE                     | 479/580 (82.6%)                | 439/573 (76.6%)        | 6.0 (1.4, 10.7)                             |
| <b>CABP Study 1</b>       |                                |                        |                                             |
| CE                        | 194/224 (86.6%)                | 183/234 (78.2%)        | 8.4 (1.4, 15.4)                             |
| MITTE                     | 244/291 (83.8%)                | 233/300 (77.7%)        | 6.2 (-0.2, 12.6)                            |
| <b>CABP Study 2</b>       |                                |                        |                                             |
| CE                        | 193/235 (82.1%)                | 166/215 (77.2%)        | 4.9 (-2.5, 12.5)                            |
| MITTE                     | 235/289 (81.3%)                | 206/273 (75.5%)        | 5.9 (-1.0, 12.7)                            |

**Table 5: Clinical Cure Rates by Infecting Pathogen from Microbiologically  
Evaluable Patients with CABP (Data from Two Integrated Phase 3 clinical Studies)**

|                                           | Ceftaroline fosamil | Ceftriaxone   |
|-------------------------------------------|---------------------|---------------|
|                                           | n/N (%)             | n/N (%)       |
| <b>Gram-positive:</b>                     |                     |               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>           | 54/63 (85.7%)       | 41/59 (69.5%) |
| MDRSP (multidrug-resistant <sup>a</sup> ) | 4/4 (100%)          | 1/4 (25.0%)   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>              | 18/25 (72.0%)       | 15/27 (55.6%) |
| MSSA (methicillin-susceptible)            | 18/25 (72.0%)       | 14/25 (56.0%) |
| <b>Gram-negative:</b>                     |                     |               |
| <i>Haemophilus influenzae</i>             | 15/18 (83.3%)       | 17/20 (85.0%) |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>         | 16/16 (100%)        | 15/17 (88.2%) |
| <i>Escherichia coli</i>                   | 10/12 (83.3%)       | 9/12 (75.0%)  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>              | 13/13 (100%)        | 10/12 (83.3%) |

<sup>a</sup> MDRSP isolates are *S. pneumoniae* strains resistant to at least two or more of the following antibacterial classes: penicillins, macrolides, tetracyclines, fluoroquinolones, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, and second-generation cephalosporins.

**EXAMPLE 4**

5           A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study was conducted to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline relative to ceftriaxone in the treatment of adult subjects with community-acquired pneumonia (CAP).

          The primary objectives of the study was to determine the non-inferiority in the clinical cure rate for ceftaroline compared with that for ceftriaxone at test-of-cure (TOC) in the clinically  
10   evaluable (CE) and modified intent-to-treat efficacy (MITTE) populations in adult subjects with CAP. The secondary objectives of the study were to evaluate the following: clinical response at end-of-therapy (EOT); the microbiological favorable outcome rate at TOC; the overall (clinical and radiographic) success rate at TOC; the clinical and microbiological response by pathogen at TOC; clinical relapse at late follow-up (LFU); microbiological reinfection/recurrence at LFU;  
15   and safety.

317 subjects were randomized for ceftaroline and 310 subjects were randomized for ceftriaxone (intent-to-treat [ITT] Population). 315 subjects were in the ceftaroline and 307 subjects were in the ceftriaxone modified intent-to-treat (MITT) or safety population.

The following populations were analyzed for efficacy:

5 Modified intent-to-treat efficacy (MITTE) population: 289 (ceftaroline) and 273 (ceftriaxone);

Clinically evaluable (CE) population: 235 (ceftaroline) and 215 (ceftriaxone);

Microbiological modified intent-to-treat (mMITT) Population: 99 (ceftaroline) and 102 (ceftriaxone);

10 Microbiological modified intent-to-treat efficacy (mMITTE) Population: 90 (ceftaroline) and 88 (ceftriaxone); and

Microbiologically evaluable (ME) Population: 85 (ceftaroline) and 76 (ceftriaxone).

The criteria for inclusion were:

1. Subjects were males and females 18 or more years of age.

15 2. Subjects had community-acquired pneumonia meeting the following criteria:

I. Radiographically confirmed pneumonia (new or progressive pulmonary infiltrate(s) on chest radiograph [CXR] or chest computed tomography [CT] scan consistent with bacterial pneumonia); and

20 II. Acute illness ( $\leq 7$  days' duration) with at least three of the following clinical signs or symptoms consistent with a lower respiratory tract infection: new or increased cough; purulent sputum or change in sputum character; auscultatory findings consistent with pneumonia (*e.g.*, rales, egophony, findings of consolidation); dyspnea, tachypnea, or hypoxemia ( $O_2$  saturation  $< 90\%$  on room air or  $pO_2 < 60$  mmHg); fever greater than  $38^\circ\text{C}$  oral ( $> 38.5^\circ\text{C}$  rectally or tympanically) or hypothermia ( $< 35^\circ\text{C}$ ); white blood cell (WBC) count greater than 10,000  
25 cells/mm<sup>3</sup> or less than 4,500 cells/mm<sup>3</sup>; and greater than 15% immature neutrophils (bands) irrespective of WBC count; and

III. PORT score greater than 70 and less than or equal to 130 (*i.e.*, PORT Risk Class III or IV).

30 3. The subject required initial hospitalization, or treatment in an emergency room or urgent care setting, by the standard of care.

4. The subject's infection required initial treatment with IV antimicrobials.

5 5. Female subjects of child-bearing potential, and those who were fewer than 2 years postmenopausal, agreed to and complied with using highly effective methods of birth control (*i.e.* condom plus spermicide, combined oral contraceptive, implant, injectable, indwelling intrauterine device, sexual abstinence, or a vasectomized partner) while participating in this study.

6. Subjects provided written informed consent and demonstrated willingness and ability to comply with all study procedures.

The following criteria were used for exclusion:

10 1. A PORT score less than or equal to 70 (PORT Risk Class I or II), PORT score greater than 130 (PORT Risk Class V), or required admission to an intensive care unit.

2. CAP suitable for outpatient therapy with an oral antimicrobial agent.

15 3. Confirmed or suspected respiratory tract infections attributable to sources other than community-acquired bacterial pathogens (*e.g.*, ventilator-associated pneumonia; hospital-acquired pneumonia; visible/gross aspiration pneumonia; suspected viral, fungal, or mycobacterial infection of the lung).

4. Non-infectious causes of pulmonary infiltrates (*e.g.*, pulmonary embolism, chemical pneumonitis from aspiration, hypersensitivity pneumonia, congestive heart failure).

5. Pleural empyema (not including non-purulent parapneumonic effusions).

20 6. Microbiologically-documented infection with a pathogen known to be resistant to ceftriaxone, or epidemiological or clinical context that suggested high likelihood of a ceftriaxone-resistant “typical” bacterial pathogen (*e.g.*, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [MRSA]). Epidemiological clues to potential MRSA infection that included residence in a nursing home or assisted living facility, existence of an ongoing local MRSA infection outbreak, known skin colonization with MRSA, recent skin or skin structure infection due to MRSA, intravenous drug use, and concomitant influenza. Subjects with risk factors for MRSA infection who had predominance of gram-positive cocci in clusters on sputum Gram’s stain were to be excluded.

30 7. Infection with an atypical organism (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) was confirmed or suspected based upon the epidemiological context, or infection with *Legionella pneumophila* was confirmed by the urinary antigen test at baseline.

8. Previous treatment with an antimicrobial for CAP within 96 hours leading up to randomization.

The following exceptions were applied: Subjects may have been eligible despite prior antimicrobial therapy if they met the following conditions: either a single dose of an oral or intravenous short-acting antibiotic for CAP or both of the following: unequivocal clinical evidence of treatment failure (*e.g.* worsening signs and symptoms) following at least 48 hours of prior systemic antimicrobial therapy and isolation of an organism resistant to the prior, systemic, antimicrobial therapy

9. Failure of ceftriaxone (or other third-generation cephalosporin) as therapy for this episode of CAP or prior isolation of an organism associated with this episode of CAP and resistant in vitro to ceftriaxone

10. History of any hypersensitivity or allergic reaction to any  $\beta$ -lactam antimicrobial

11. Past or current history of epilepsy or seizure disorder. Exceptions: well-documented febrile seizure of childhood.

12. Requirement for concomitant antimicrobial or systemic antifungal therapy for any reason. Exceptions: Topical antifungal or antimicrobial therapy, a single oral dose of any antifungal for treatment of vaginal candidiasis.

13. Neoplastic lung disease, cystic fibrosis, progressively fatal disease, chronic neurological disorder preventing clearance of pulmonary secretions, or life expectancy of less than or equal to 3 months.

14. Probenecid administration within 3 days prior to initiation of study drug therapy or requirement for concomitant therapy with probenecid.

15. Infections or conditions that required concomitant systemic corticosteroids. Exceptions: The corticosteroid dose equivalent was less than 40 mg prednisone per day.

16. Severely impaired renal function ( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$ ) estimated by the Cockcroft-Gault formula.

17. Evidence of significant hepatic, hematological, or immunologic disease determined by the following: known acute viral hepatitis; aspartate amino transferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) level greater than 10-fold the upper limit of normal or total bilirubin greater than 3-fold the upper limit of normal; manifestations of end-stage liver disease, such as ascites or hepatic encephalopathy; neutropenia, defined as less than 500 neutrophils/mm<sup>3</sup>, that

was current or anticipated; thrombocytopenia with platelet count less than 60,000 cells/mm<sup>3</sup>; known infection with human immunodeficiency virus and either a CD4 count less than or equal to 200 cells/mm<sup>3</sup> at the last measurement or diagnosis of another Acquired Immune Deficiency and syndrome-defining illness that was current.

5           18. Evidence of immediately life-threatening disease that was current or impending, including, but not limited to, respiratory failure, acute heart failure, shock, acute coronary syndrome, unstable arrhythmias, hypertensive emergency, acute hepatic failure, active gastrointestinal bleeding, profound metabolic abnormalities (*e.g.*, diabetic ketoacidosis), or acute cerebrovascular events.

10           19. Residence in a nursing home or assisted living facility that provided 24-hour medical supervision (not including extended living facilities for ambulatory elderly persons) or hospitalization within the 14 days before the onset of symptoms (*i.e.*, healthcare-associated pneumonia).

            20. Women who were pregnant or nursing.

15           21. Participated in any study involving administration of an investigational agent or device within 30 days before randomization into this study or previously participated in the current study.

            22. Previous participation in a study of ceftaroline.

            23. Unable or unwilling to adhere to the study-specified procedures and restrictions

20           24. Any condition that, in the opinion of the Investigator, would have compromised the safety of the subject or the quality of the data.

*Study Drug:* Ceftaroline fosamil was administered in two consecutive 300 mg intravenous (IV) infusions over 30 minutes, every 12 hours (q12h). The 600-mg dose of ceftaroline fosamil infused over 60 minutes was split into two infusions in order to maintain the  
25       blind. For subjects with moderate renal impairment ( $30 \text{ ml/min} < \text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$ ), as estimated by the Cockcroft-Gault formula, unblinded pharmacy staff or unblinded study staff could adjust the dose of ceftaroline fosamil to two consecutive 200 mg infusions and readjust dose to two 300 mg infusions when renal function improved ( $\text{CrCl} > 50 \text{ mL/min}$ ). The duration of treatment was between 5 to 7 days.

30           *Reference drug:* Ceftriaxone was administered as a 1 g IV infusion over 30 minutes followed by IV saline placebo infused over 30 minutes, every 24 hours (q24h). Twelve hours

after each dose of ceftriaxone and saline placebo (*i.e.*, between ceftriaxone doses), subjects received two consecutive saline placebo infusions, each infused over 30 minutes every 24 hours in order to maintain the blind.

The following criteria were used for evaluation: The primary efficacy outcome measures were the per-subject clinical cure rate at test-of-cure (TOC) in the CE and MITTE Populations. Subjects were considered clinically cured at TOC if they had total resolution of all signs and symptoms of the baseline infection, or improvement of the infection such that no further antimicrobial therapy was necessary.

The secondary efficacy outcome measures were:

Per-subject clinical cure rate at EOT in the MITTE and CE Populations;

Per-subject microbiological favorable outcome (eradication or presumed eradication) rate at TOC in the mMITT, mMITTE, and ME Populations;

Overall (combined clinical and radiographic) success rate at TOC in the MITTE and CE Populations;

Per-pathogen clinical cure rate and favorable microbiological outcome rate at TOC in the mMITTE and ME Populations;

Per-subject relapse rate at LFU in the subset of subjects in the CE and MITTE Populations who were clinically cured at TOC; and

Per-subject reinfection or recurrence rate at LFU in the subset of subjects in the mMITTE and ME Populations who had a favorable clinical or microbiological outcome (eradication or presumed eradication) at TOC.

All subjects who received any amount of study drug were included in the safety analysis. Safety measures included monitoring for adverse events (AE) up to TOC and serious adverse events (SAE) through LFU; recording vital signs, physical examination, electrocardiogram (ECG), and clinical laboratory findings (clinical chemistry, hematology, and urinalysis), at prespecified times throughout the study.

Efforts were made to obtain pharmacokinetic (PK) samples from approximately 120 to 140 subjects treated with ceftaroline or ceftriaxone on Study Day 3. The PK samples were collected for both the ceftaroline and ceftriaxone groups for the purpose of maintaining the blind, but only PK samples from subjects in the ceftaroline group were analyzed (using a validated assay) by an unblinded central bioanalytical laboratory.

The primary objective of this study was to determine the non-inferiority in the clinical cure rate for ceftaroline compared with that for ceftriaxone at TOC in the CE and MITTE Populations in adult subjects with CAP.

There were seven study populations, six of which were statistically analyzed.

5        1. The intent-to-treat (ITT) Population included all randomized subjects and was not analyzed.

2. The MITT Population included all randomized subjects who received any amount of the study drug.

10       3. The MITTE Population consisted of all subjects in the MITT Population in PORT Risk Class III or IV.

4. The mMITT Population consisted of all subjects in the MITT Population who met the minimal disease criteria for CAP and who had at least one typical bacterial organism consistent with a CAP pathogen identified from an appropriate microbiological specimen (e.g., blood, sputum, pleural fluid). Subjects with *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydophila pneumoniae* as  
15       the sole causative pathogen of infection, and all subjects with *L. pneumophila* infection were excluded from the mMITT Population.

5. The mMITTE Population consisted of subjects in the mMITT Population but excluded subjects in PORT Risk Class II.

20       6. The CE Population consisted of all subjects in the MITTE Population who met all evaluability criteria and for whom sufficient information regarding the CAP was available to determine the subject's outcome (i.e., the subject did not have an indeterminate outcome).

7. The ME Population was a subset of the CE and mMITTE Populations and included each subject in the CE Population who also had at least one "typical" bacterial pathogen has been isolated from an appropriate microbiological specimen.

25       A two-sided 95% confidence interval (CI) for the observed difference in the primary outcome measure (clinical cure rate) between the ceftaroline group and the ceftriaxone group was calculated for those subjects with PORT Risk Class III or IV. Non-inferiority was concluded if the lower limit of the 95% CI was higher than -10%.

30       Assuming a point estimate for the clinical cure rate in the CE Population of 90% in the ceftriaxone group, and 90% in the ceftaroline group, a non-inferiority margin of 10%, a power of

90% and 25% non-evaluability rate, and that about 76 subjects in PORT Risk Class II were enrolled, a total sample size of 626 subjects was required (313 subjects in each treatment group).

Secondary efficacy outcomes were analyzed by determining two-sided 95% CIs for the observed difference in the outcome rates between the ceftaroline group and the ceftriaxone group for those subjects in PORT Risk Class III and IV.

Table 6: Population Distribution

| Disposition                                           | Population | Ceftaroline | Ceftriaxone | Total      |
|-------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|------------|
| By Population                                         |            |             |             |            |
| Randomized                                            | ITT        | 317         | 310         | 627        |
| Received Study Drug                                   | MITT       | 315         | 307         | 622        |
| PORT III or IV                                        | MITTE      | 289         | 273         | 562        |
| Had clinical outcome assessment                       | CE         | 235         | 215         | 450        |
| Had Baseline Pathogen                                 | mMITTE     | 90          | 88          | 178        |
| Had baseline pathogen and clinical outcome assessment | ME         | 85          | 76          | 161        |
| By Withdrawal                                         | MITTE      | 289         | 273         | 562        |
| Completed Study                                       |            | 259 (89.6)  | 248 (90.8)  | 507 (90.2) |
| Withdrew from Study                                   |            | 30 (10.4)   | 25 (9.2)    | 55 (9.8)   |
| Reason for early withdrawal                           |            |             |             |            |
| Adverse Event                                         |            | 8 (2.8)     | 7 (2.6)     | 15 (2.7)   |
| Noncompliance with study treatment                    |            | 0           | 1 (0.4)     | 1 (0.2)    |
| At the request of the sponsor/investigator            |            | 1 (0.3)     | 1 (0.4)     | 2 (0.4)    |
| Withdrew Consent                                      |            | 4 (1.4)     | 8 (2.9)     | 12 (2.1)   |
| Lost to Follow-Up                                     |            | 16 (5.5)    | 8 (2.9)     | 24 (4.3)   |
| Other                                                 |            | 1 (0.3)     | 0           | 1 (0.2)    |

Demographics: In the MITTE population, subjects were predominately male (62%), non-Hispanic (84%), white (96%), and had a mean age of approximately 61 years. Most subjects had

22

a PORT score of III (59% in the ceftaroline group, 63% in the ceftriaxone group). The number of subjects with any relevant medical history was 51% in the ceftaroline group and 44% in the ceftriaxone group. The most common relevant medical history was structural lung disease (33% in the ceftaroline group and 32% in the ceftriaxone group).

5           Treatment groups were well balanced with regards to the pathogenic organisms identified from respiratory and blood cultures, or urinary antigen tests. The most common pathogens were *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. The most common gram-negative pathogens were *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, and *Klebsiella pneumoniae*. The incidence of bacteremia was similar between the two treatment groups (5.2% ceftaroline; 4.0%  
10 ceftriaxone).

Demographics and baseline characteristics in the CE population were similar to those in the MITTE Population.

Table 7: Efficacy results

| Clinical Success at the TOC Visit — Noninferiority (CE and MITTE Populations)               |                      |                      |                         |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| Population                                                                                  | Ceftaroline<br>n (%) | Ceftriaxone<br>n (%) | Difference <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
| CE, N                                                                                       | 235                  | 215                  |                         |                     |
|                                                                                             | 193 (82.1)           | 166 (77.2)           | 4.9                     | (-2.5, 12.5)        |
| MITTE, N                                                                                    | 289                  | 273                  |                         |                     |
|                                                                                             | 235 (81.3)           | 206 (75.5)           | 5.9                     | (-1.0, 12.7)        |
| Favorable <sup>d</sup> Microbiological Outcome at the TOC Visit (ME and mMITTE Populations) |                      |                      |                         |                     |
| ME, N                                                                                       | 85                   | 76                   |                         |                     |
|                                                                                             | 72 (84.7)            | 63 (82.9)            | 1.8                     | (-9.7, 13.7)        |
| mMITTE, N                                                                                   | 90                   | 88                   |                         |                     |
|                                                                                             | 74 (82.2)            | 72 (81.8)            | 0.4                     | (-11.1, 11.9)       |
| Per-subject Clinical Cure Rates at the EOT Visit (CE and MITTE Populations)                 |                      |                      |                         |                     |
| Population                                                                                  | Ceftaroline<br>n (%) | Ceftriaxone<br>n (%) | Difference <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
| CE, N                                                                                       | 235                  | 215                  |                         |                     |
|                                                                                             | 202 (86.0)           | 172 (80.0)           | 6.0                     | (-1.0, 13.0)        |

|          |            |            |     |             |
|----------|------------|------------|-----|-------------|
| MITTE, N | 289        | 273        |     |             |
|          | 249 (86.2) | 215 (78.8) | 7.4 | (1.1, 13.8) |

Abbreviations: CE = clinically evaluable; EOT = end-of-therapy; ME = microbiologically evaluable; CI = confidence interval; MITT = modified intent-to-treat; mMITTE = modified microbiological intent-to-treat with PORT score III or IV.

a Difference = % cures in the ceftaroline group minus % cures in the ceftriaxone group.

5 b CIs were calculated using the Miettinen and Nurminen method without adjustment.

c Favorable responses included eradication and presumed eradication.

The data provided in Table 7 establishes that ceftaroline and prodrugs thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) are surprisingly and unexpectedly effective for the treatment of community acquired pneumonia.

10 **Table 8: Clinical Cure Rates and Favorable Microbiological Outcome by baseline pathogen**

| Clinical Cure Rates at the TOC Visit by Baseline Pathogen (ME Population) |                  |                  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Pathogen                                                                  | Ceftaroline (N=) | Ceftriaxone (N=) |
| <i>S. pneumoniae</i>                                                      | 33/39 (84.6)     | 23/32 (71.9)     |
| MDRSP                                                                     | 2/2 (100.0)      | 1/4 (25.0)       |
| <i>S. aureus</i>                                                          | 10/15 (66.7)     | 8/15 (53.3)      |
| <i>H. influenzae</i>                                                      | 13/15 (86.7)     | 11/12 (91.7)     |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                                  | 9/9 (100.0)      | 6/7 (85.7)       |
| <i>K. pneumoniae</i>                                                      | 6/6 (100.0)      | 7/8 (87.5)       |
| Favorable Microbiological Outcome at TOC by Baseline Pathogen (ME)        |                  |                  |
| Pathogen                                                                  | Ceftaroline (N=) | Ceftriaxone (N=) |
| <i>S. pneumoniae</i>                                                      | 35/39 (89.7)     | 25/32 (78.1)     |
| MDRSP                                                                     | 2/2 (100.0)      | 2/4 (50.0)       |
| <i>S. aureus</i>                                                          | 11/15 (73.3)     | 11/15 (73.3)     |
| <i>H. influenzae</i>                                                      | 13/15 (86.7)     | 11/12 (91.7)     |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                                  | 9/9 (100.0)      | 7/7 (100.0)      |
| <i>K. pneumoniae</i>                                                      | 6/6 (100.0)      | 7/8 (87.5)       |

The data provided in Table 8 establishes that ceftaroline and prodrugs thereof (e.g., ceftaroline fosamil) are surprisingly and unexpectedly effective for the treatment of community acquired pneumonia.

5 A higher percentage of subjects in the ceftaroline treatment group were reported to have had treatment emergent adverse events (TEAEs) (53.7% ceftaroline; 47.2% ceftriaxone) but similar percentages were reported to have any study-drug-related TEAEs (12.4% ceftaroline; 13.7% ceftriaxone) in the two treatment groups. The incidence of subjects with any SAEs were also similar in the two treatment groups (13.0% ceftaroline; 12.7% ceftriaxone), as were the incidences of subjects with TEAEs leading to premature discontinuation from study drug  
10 administration (0.6% ceftaroline; 1.3% ceftriaxone). The incidence of deaths was comparable between the two treatment arms (2.9% ceftaroline; 2.0% ceftriaxone). The most common TEAEs (occurring in 2% or more of subjects) in either treatment group are shown below. Adverse Events Reported Incidence  $\geq$  2% of Subjects in Any Treatment Group: Safety Population

**Table 9: Adverse events**

| Adverse Event<br>(MedDRA Preferred Term) | Number (%) of Subjects |                       |
|------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                          | Ceftaroline (N =315)   | Ceftriaxone (N = 307) |
| Any AE                                   | 169 (53.7)             | 145 (47.2)            |
| Diarrhea                                 | 12 (3.8)               | 9 (2.9)               |
| Nausea                                   | 6 ( 1.9)               | 6 (2.0)               |
| Pneumonia                                | 8 (2.5)                | 4 (1.3)               |
| Hypokalemia                              | 10 (3.2)               | 5 (1.6)               |
| Head ache                                | 11 (3.5)               | 5 (1.6)               |
| Insomnia                                 | 10 (3.2)               | 8 (2.6)               |
| COPD                                     | 8 (2.5)                | 5 (1.6)               |
| Pleural effusion                         | 4 (1.3)                | 7 (2.3)               |
| Phlebitis                                | 10 (3.2)               | 8 (2.6)               |
| Hypertension                             | 8 (2.5)                | 8 (2.6)               |

15 a "Any AE" includes subjects who reported at least one adverse event.

There were no TEAEs with incidences in the two treatment groups differing by 2% or more.

The study-drug-related TEAEs occurring in 1.0% or more of subjects in either treatment group were diarrhea (1.9% ceftaroline; 2.0% ceftriaxone), nausea (0.6% ceftaroline; 1.6% ceftriaxone), blood creatinine phosphokinase increased (1.3% ceftaroline; 0.7% ceftriaxone), alanine aminotransferase increased (0.3% ceftaroline; 1.0% ceftriaxone), headache (0.6% ceftaroline; 1.0% ceftriaxone) and phlebitis (2.9% ceftaroline; 1.6% ceftriaxone)

TEAEs that were no more than mild (28.9% ceftaroline; 19.9% ceftriaxone) were more frequent in the ceftaroline treatment group. TEAEs that were no more than moderate (18.4% ceftaroline; 19.9% ceftriaxone) or severe were experienced by similar percentages of subjects in both treatment groups (6.3% ceftaroline; 7.5% ceftriaxone).

Two subjects (1 in ceftaroline, 1 in ceftriaxone) had SAEs considered to be possibly or probably related to study drug (convulsion for the subject in the ceftaroline group; hepatic enzyme increased for the subject in the ceftriaxone group).

A higher incidence of post baseline Direct Coombs' seroconversion was observed in the ceftaroline group (8.1%) than in the ceftriaxone group (3.8%). No evidence of hemolytic anemia was identified in either group.

Changes in hematology and clinical chemistry parameters observed on therapy were small and similar in the two treatment groups and no laboratory related trends or safety concerns were observed. Review of the potentially clinically significant (PCS) laboratory values showed overall low incidence and no meaningful differences between the treatment groups.

Thus, the present example establishes that ceftaroline and prodrugs thereof (*e.g.*, ceftaroline fosamil) are surprisingly and unexpectedly effective for the treatment of bacterial infections including community acquired pneumonia and cSSSI.

**EXAMPLE 5**

A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study was conducted to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline relative to ceftriaxone, with adjunctive clarithromycin, in the treatment of adult subjects with community-acquired pneumonia (CAP).

5 The primary objective of the study was to determine the non-inferiority in the clinical cure rate for ceftaroline compared with that for ceftriaxone at test-of-cure (TOC) in the clinically evaluable (CE) and modified intent-to-treat efficacy (MITTE) populations in adult subjects with CAP. The secondary objective of the study was to evaluate the following: the clinical response at end-of-therapy (EOT); the microbiological favorable outcome rate at TOC; the overall (clinical  
10 and radiographic) success rate at TOC; the clinical and microbiological response by pathogen at TOC; clinical relapse at late follow-up (LFU); microbiological reinfection/recurrence at LFU; and safety.

The intent-to-treat population (ITT) included 305 subjects for ceftaroline and 309 subjects for ceftriaxone while modified intent-to-treat (MITT) or safety population included 299  
15 subjects for ceftaroline and 307 subjects for ceftriaxone.

The following populations were analyzed for efficacy:

1. MITTE population; 291 (ceftaroline) and 300 (ceftriaxone)
2. CE population; 224 (ceftaroline) and 234 (ceftriaxone)
3. Microbiological modified intent-to-treat (mMITT) population; 75 (ceftaroline) and 82  
20 (ceftriaxone)

4. Microbiological modified intent-to-treat efficacy (mMITTE) population: 75 (ceftaroline) and 80 (ceftriaxone)

5. Microbiologically evaluable (ME) population: 69 (ceftaroline) and 71 (ceftriaxone)

The following inclusion criteria were used:

- 25 1. Subjects were males and females 18 or more years of age
2. Subjects had community-acquired pneumonia meeting the following criteria:

I. Radiographically confirmed pneumonia (new or progressive pulmonary infiltrate(s) on chest radiograph [CXR] or chest computed tomography [CT] scan consistent with bacterial pneumonia); and

30 II. Acute illness ( $\leq 7$  days' duration) with at least three of the following clinical signs or symptoms consistent with a lower respiratory tract infection: new or increased cough; purulent

sputum or change in sputum character; auscultatory findings consistent with pneumonia (*e.g.*, rales, egophony, findings of consolidation); dyspnea, tachypnea, or hypoxemia (O<sub>2</sub> saturation < 90% on room air or pO<sub>2</sub> < 60 mmHg); fever greater than 38°C oral (> 38.5°C rectally or tympanically) or hypothermia (< 35°C); white blood cell (WBC) count greater than 10,000 cells/mm<sup>3</sup> or less than 4,500 cells/mm<sup>3</sup>; greater than 15% immature neutrophils (bands) irrespective of WBC count; and

III. PORT score greater than 70 and less than or equal to 130 (*i.e.*, PORT Risk Class III or IV).

3. The subject required initial hospitalization, or treatment in an emergency room or urgent care setting, by the standard of care.

4. The subject's infection required initial treatment with IV antimicrobials.

5. Female subjects of child-bearing potential, and those who were fewer than 2 years postmenopausal, agreed to and complied with using highly effective methods of birth control (*i.e.*, condom plus spermicide, combined oral contraceptive, implant, injectable, indwelling intrauterine device, sexual abstinence, or a vasectomized partner) while participating in this study

6. Subjects provided written informed consent and demonstrated willingness and ability to comply with all study procedures.

The exclusion criteria were:

1. A PORT score less than or equal to 70 (PORT Risk Class I or II), PORT score greater than 130 (PORT Risk Class V), or required admission to an intensive care unit.

2. CAP suitable for outpatient therapy with an oral antimicrobial agent.

3. Confirmed or suspected respiratory tract infections attributable to sources other than community-acquired bacterial pathogens (*e.g.*, ventilator-associated pneumonia; hospital-acquired pneumonia; visible/gross aspiration pneumonia; suspected viral, fungal, or mycobacterial infection of the lung).

4. Non-infectious causes of pulmonary infiltrates (*e.g.*, pulmonary embolism, chemical pneumonitis from aspiration, hypersensitivity pneumonia, congestive heart failure).

5. Pleural empyema (not including non-purulent parapneumonic effusions).

6. Microbiologically-documented infection with a pathogen known to be resistant to ceftriaxone, or epidemiological or clinical context that suggested high likelihood of a

ceftriaxone-resistant “typical” bacterial pathogen (eg, *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [MRSA]). Epidemiological clues to potential MRSA infection that included residence in a nursing home or assisted living facility, existence of an ongoing local MRSA infection outbreak, known skin colonization with MRSA, recent skin or skin structure infection due to MRSA, intravenous drug use, and concomitant influenza. Subjects with risk factors for MRSA infection who had predominance of gram-positive cocci in clusters on sputum Gram’s stain were to be excluded.

7. Infection with an atypical organism (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) was confirmed or suspected based upon the epidemiological context, or infection with *Legionella pneumophila* was confirmed by the urinary antigen test at baseline.

8. Previous treatment with an antimicrobial for CAP within 96 hours leading up to randomization.

Exceptions: Subjects may have been eligible despite prior antimicrobial therapy if they met the following conditions: either a single dose of an oral or intravenous short-acting antibiotic for CAP or both of the following: unequivocal clinical evidence of treatment failure (eg, worsening signs and symptoms) following at least 48 hours of prior systemic antimicrobial therapy and isolation of an organism resistant to the prior, systemic, antimicrobial therapy.

9. Failure of ceftriaxone (or other third-generation cephalosporin) as therapy for this episode of CAP or prior isolation of an organism associated with this episode of CAP and resistant in vitro to ceftriaxone.

10. History of any hypersensitivity or allergic reaction to any  $\beta$ -lactam antimicrobial.

11. History of any hypersensitivity or allergic reaction to clarithromycin or any macrolide/ketolide.

12. Inability to take oral clarithromycin.

13. Requirement for concomitant therapy with any drug known to exhibit a contraindicated drug-drug interaction with clarithromycin; or labeled contraindication to use of clarithromycin.

14. Past or current history of epilepsy or seizure disorder. Exceptions: well-documented febrile seizure of childhood.

15. Requirement for concomitant antimicrobial or systemic antifungal therapy for any reason. Exceptions: Topical antifungal or antimicrobial therapy, a single oral dose of any antifungal for treatment of vaginal candidiasis.

16. Neoplastic lung disease, cystic fibrosis, progressively fatal disease, chronic neurological disorder preventing clearance of pulmonary secretions, or life expectancy of less than or equal to 3 months.

17. Probenecid administration within 3 days prior to initiation of study drug therapy or requirement for concomitant therapy with probenecid.

18. Infections or conditions that required concomitant systemic corticosteroids.

Exceptions: The corticosteroid dose equivalent was less than 40 mg prednisone per day

19. Severely impaired renal function ( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$ ) estimated by the Cockcroft-Gault formula

20. Evidence of significant hepatic, hematological, or immunologic disease determined by the following: known acute viral hepatitis; aspartate amino transferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) level greater than 10-fold the upper limit of normal or total bilirubin greater than 3-fold the upper limit of normal; manifestations of end-stage liver disease, such as ascites or hepatic encephalopathy; neutropenia, defined as less than 500 neutrophils/mm<sup>3</sup>, that was current or anticipated; thrombocytopenia with platelet count less than 60,000 cells/mm<sup>3</sup>; known infection with human immunodeficiency virus and either a CD4 count less than or equal to 200 cells/mm<sup>3</sup> at the last measurement or diagnosis of another Acquired Immune Deficiency Syndrome defining illness that was current.

21. Evidence of immediately life-threatening disease that was current or impending, including, but not limited to, respiratory failure, acute heart failure, shock, acute coronary syndrome, unstable arrhythmias, hypertensive emergency, acute hepatic failure, active gastrointestinal bleeding, profound metabolic abnormalities (eg, diabetic ketoacidosis), or acute cerebrovascular events.

22. Residence in a nursing home or assisted living facility that provided 24-hour medical supervision (not including extended living facilities for ambulatory elderly persons) or hospitalization within the 14 days before the onset of symptoms (*i.e.*, healthcare-associated pneumonia).

23. Women who were pregnant or nursing.

24. Participated in any study involving administration of an investigational agent or device within 30 days before randomization into this study or previously participated in the current study.

25. Previous participation in a study of ceftaroline.

5 26. Unable or unwilling to adhere to the study-specified procedures and restrictions.

27. Any condition that, in the opinion of the Investigator, would have compromised the safety of the subject or the quality of the data.

*Study drug:* Ceftaroline fosamil was administered in two consecutive 300 mg intravenous (IV) infusions over 30 minutes, every 12 hours (q12h). The 600-mg dose of ceftaroline fosamil  
10 infused over 60 minutes was split into two infusions in order to maintain the blind. For subjects with moderate renal impairment ( $30 \text{ mL/min} < \text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$ ), as estimated by the Cockcroft-Gault formula, unblinded pharmacy staff or unblinded study staff could adjust the dose of ceftaroline fosamil to two consecutive 200 mg infusions and readjust dose to two 300 mg infusions when renal function improved ( $\text{CrCl} > 50 \text{ mL/min}$ ). The duration of treatment was  
15 between 5 to 7 days.

Reference drug: Ceftriaxone was administered as a 1 g IV infusion over 30 minutes followed by IV saline placebo infused over 30 minutes, every 24 hours (q24h). Twelve hours after each dose of ceftriaxone and saline placebo (*i.e.*, between ceftriaxone doses), subjects received two consecutive saline placebo infusions, each infused over 30 minutes every 24 hours  
20 (q24h) in order to maintain the blind.

All subjects initially received two doses (500 mg every 12 hours) of oral adjunctive therapy with clarithromycin following randomization.

The primary efficacy outcome measures were the per-subject clinical cure rate at TOC in the CE and MITTE Populations. Subjects were considered clinically cured at TOC if they had  
25 total resolution of all signs and symptoms of the baseline infection, or improvement of the infection such that no further antimicrobial therapy was necessary.

The secondary efficacy outcome measures were:

Per-subject clinical cure rate at EOT in the MITTE and CE Populations;

Per-subject microbiological favorable outcome (eradication or presumed eradication) rate  
30 at TOC in the mMITT, mMITTE, and ME Populations;

Overall (combined clinical and radiographic) success rate at TOC in the MITTE and CE Populations;

Per-pathogen clinical cure rate and favorable microbiological outcome rate at TOC in the mMITTE and ME Populations;

5 Per-subject relapse rate at LFU in the subset of subjects in the CE and MITTE Populations who were clinically cured at TOC; and

Per-subject reinfection or recurrence rate at LFU in the subset of subjects in the mMITTE and ME Populations who had a favorable clinical or microbiological outcome (eradication or presumed eradication) at TOC.

10 All subjects who received any amount of study drug were included in the safety analysis. Safety measures included monitoring for adverse events (AE) up to TOC and serious adverse events (SAE) through LFU; recording vital signs, physical examination, electrocardiogram (ECG), and clinical laboratory findings (clinical chemistry, hematology, and urinalysis), at prespecified times throughout the study.

15 Efforts were made to obtain pharmacokinetic (PK) samples from approximately 120 to 140 subjects treated with ceftaroline or ceftriaxone on Study Day 3. The PK samples were collected for both the ceftaroline and ceftriaxone groups for the purpose of maintaining the blind, but only PK samples from subjects in the ceftaroline group were analyzed (using a validated assay) by an unblinded central bioanalytical laboratory.

20 The primary objective of this study was to determine the non-inferiority in the clinical cure rate for ceftaroline compared with that for ceftriaxone at TOC in the CE and MITTE Populations in adult subjects with CAP.

There were seven study populations, six of which were statistically analyzed.

1. The ITT Population included all randomized subjects and was not analyzed.

25 2. The MITT Population included all randomized subjects who received any amount of the study drug.

3. The MITTE Population consisted of all subjects in the MITT Population in PORT Risk Class III or IV.

30 4. The mMITT Population consisted of all subjects in the MITT Population who met the minimal disease criteria for CAP and who had at least one typical bacterial organism consistent with a CAP pathogen identified from an appropriate microbiological specimen (e.g. blood,

sputum, pleural fluid). Subjects with *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydophila pneumoniae* as the sole causative pathogen of infection, and all subjects with *L. pneumophila* infection were excluded from the mMITT Population.

5        5. The mMITTE Population consisted of subjects in the mMITT Population but excluded subjects in PORT Risk Class II.

6. The CE Population consisted of all subjects in the MITTE Population who met all evaluability criteria and for whom sufficient information regarding the CAP was available to determine the subject’s outcome (*i.e.*, the subject did not have an indeterminate outcome).

10       7. The ME Population was a subset of the CE and mMITTE Populations and included each subject in the CE Population who also had at least one “typical” bacterial pathogen has been isolated from an appropriate microbiological specimen.

15       A two-sided 95% confidence interval (CI) for the observed difference in the primary outcome measure (clinical cure rate) between the ceftaroline group and the ceftriaxone group was calculated for those subjects with PORT Risk Class III or IV. Non-inferiority was concluded if the lower limit of the 95% CI was higher than –10%. Assuming a point estimate for the clinical cure rate in the CE Population of 90% in the ceftriaxone group, and 90% in the ceftaroline group, a non-inferiority margin of 10%, a power of 90% and 25% non-evaluability rate, and that about 76 subjects in PORT Risk Class II were enrolled, a total sample size of 626 subjects was required (313 subjects in each treatment group).

20       Secondary efficacy outcomes were analyzed by determining two-sided 95% CIs for the observed difference in the outcome rates between the ceftaroline group and the ceftriaxone group for those subjects in PORT Risk Class III and IV.

**Table 10: Population distribution**

| Disposition                                           | Population | Ceftaroline | Ceftriaxone | Total |
|-------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------|
| By population                                         |            |             |             |       |
| Randomized                                            | ITT        | 305         | 309         | 614   |
| Received Study Drug                                   | MITT       | 299         | 307         | 606   |
| PORT III or IV                                        | MITTE      | 291         | 300         | 591   |
| Had clinical outcome assessment                       | CE         | 224         | 234         | 458   |
| Had Baseline Pathogen                                 | mMITTE     | 75          | 80          | 155   |
| Had baseline pathogen and clinical outcome assessment | ME         | 69          | 71          | 140   |

|                                            |       |            |            |            |
|--------------------------------------------|-------|------------|------------|------------|
| By Withdrawal                              | MITTE | 291        | 300        | 591        |
| Completed Study                            |       | 268 (92.1) | 276 (92.0) | 544 (92.0) |
| Withdrew from Study                        |       | 23 (7.9)   | 24 (8.0)   | 47 (8.0)   |
| Reason for early withdrawal                |       |            |            |            |
| Adverse Event                              |       | 5 (1.7)    | 7 (2.3)    | 12 (2.0)   |
| At the request of the sponsor/investigator |       | 1 (0.3)    | 0          | 1 (0.2)    |
| Withdrew Consent                           |       | 9 (3.1)    | 6 (2.0)    | 15 (2.5)   |
| Lost to Follow-Up                          |       | 7 (2.4)    | 10 (3.3)   | 17 (2.9)   |
| Other                                      |       | 1 (0.3)    | 1 (0.3)    | 2 (0.3)    |

Demographics: In the MITTE population, subjects were predominantly male (64%), non-Hispanic (91%), and white (89%), and had a mean age of approximately 61 years. Most subjects had a PORT score of III (65% in the ceftaroline group, 61% in the ceftriaxone group). The number of subjects with any relevant medical history was 42% in the ceftaroline group and 37% in the ceftriaxone group. The most common relevant medical history was structural lung disease (22% in the ceftaroline group; 20% in the ceftriaxone group).

Treatment groups were well balanced with regards to the pathogenic organisms identified from respiratory and blood cultures, or urinary antigen tests. The most common pathogens were *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. The most common gram-negative pathogens were *Haemophilus parainfluenzae*, *H. influenzae*, and *Escherichia coli*. The incidence of bacteremia was similar between the two treatment groups (2.7% ceftaroline; 3.0% ceftriaxone). Demographics and baseline characteristics in the CE population were similar to those in the MITTE Population.

Table 11: Efficacy Results

| Clinical Success at the TOC Visit — Noninferiority (CE and MITTE Populations) |                      |                      |                         |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| Population                                                                    | Ceftaroline<br>n (%) | Ceftriaxone<br>n (%) | Difference <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
| CE, N                                                                         | 224                  | 234                  |                         |                     |
|                                                                               | 194 (86.6)           | 183 (78.2)           | 8.4                     | (1.4, 15.4)         |
| MITTE, N                                                                      | 291                  | 300                  |                         |                     |

20

|                                                                                             |                      |                      |                         |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
|                                                                                             | 244 (83.8)           | 233 (77.7)           | 6.2                     | (-0.2, 12.6)        |
| Favorable <sup>d</sup> Microbiological Outcome at the TOC Visit (ME and mMITTE Populations) |                      |                      |                         |                     |
| ME, N                                                                                       | 69                   | 71                   |                         |                     |
|                                                                                             | 62 (89.9)            | 56 (78.9)            | 11.0                    | (-1.2, 23.3)        |
| mMITTE, N                                                                                   | 75                   | 80                   |                         |                     |
|                                                                                             | 66 (88.0)            | 63 (78.8)            | 9.3                     | (-2.7, 21.1)        |
| Per-subject Clinical Cure Rates at the EOT Visit (CE and MITTE Populations)                 |                      |                      |                         |                     |
| Population                                                                                  | Ceftaroline<br>n (%) | Ceftriaxone<br>n (%) | Difference <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
| CE, N                                                                                       | 224                  | 234                  |                         |                     |
|                                                                                             | 197 (87.9)           | 188 (80.3)           | 7.6                     | (0.9, 14.3)         |
| MITTE, N                                                                                    | 291                  | 300                  |                         |                     |
|                                                                                             | 253 (86.9)           | 242 (80.7)           | 6.3                     | (0.3, 12.3)         |

Abbreviations: CE = clinically evaluable; EOT = end-of-therapy; ME = microbiologically evaluable; CI = confidence interval;

MITT = modified intent-to-treat; mMITTE = modified microbiological intent-to-treat with  
5 PORT score III or IV.

a Difference = % cures in the ceftaroline group minus % cures in the ceftriaxone group.

b CIs were calculated using the Miettinen and Nurminen method without adjustment.

c Favorable responses included eradication and presumed eradication.

The data provided in Table 11 establishes that ceftaroline and prodrugs thereof (e.g.,  
10 ceftaroline fosamil) are surprisingly and unexpectedly effective for the treatment of community acquired pneumonia.

**Table 12: Clinical Cure Rates and Favorable Microbiological Outcome at TOC by Baseline Pathogen**

|                                                                           |                  |                  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Clinical Cure Rates at the TOC Visit by Baseline Pathogen (ME Population) |                  |                  |
| Pathogen                                                                  | Ceftaroline N=69 | Ceftriaxone N=71 |

|                                                                    |                         |                         |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>S. pneumoniae</i>                                               | 21/24 (87.5)            | 18/27 (66.7)            |
| MDRSP                                                              | 2/2 (100.0)             | 0                       |
| <i>S. aureus</i>                                                   | 8/10 (80.0)             | 7/12 (58.3)             |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                           | 7/7 (100.0)             | 9/10 (90.0)             |
| <i>H. influenzae</i>                                               | 2/3 (66.7)              | 6/8 (75.0)              |
| <i>E. coli</i>                                                     | 8/8 (100.0)             | 5/6 (83.3)              |
| Favorable Microbiological Outcome at TOC by Baseline Pathogen (ME) |                         |                         |
| <b>Pathogen</b>                                                    | <b>Ceftaroline N=69</b> | <b>Ceftriaxone N=71</b> |
| <i>S. pneumoniae</i>                                               | 21/24 (87.5)            | 18/27 (66.7)            |
| MDRSP                                                              | 2/2 (100.0)             | 0                       |
| <i>S. aureus</i>                                                   | 8/10 (80.0)             | 8/12 (66.7)             |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                           | 7/7 (100.0)             | 9/10 (90.0)             |
| <i>H. influenzae</i>                                               | 2/3 (66.7)              | 6/8 (75.0)              |
| <i>E. coli</i>                                                     | 8/8 (100.0)             | 6/6 (100.0)             |

The data provided in Table 12 establishes that ceftaroline and prodrugs thereof (e.g., ceftaroline fosamil) are surprisingly and unexpectedly effective for the treatment of community acquired pneumonia.

5           The percentage of subjects experiencing treatment-emergent adverse events (TEAEs) was lower in the ceftaroline group (39.9%) compared with the ceftriaxone group (44.2%); however the percentage of TEAEs assessed as drug related by the Investigators was higher in the ceftaroline group (17.1%) compared with the ceftriaxone group (12.7%). The incidence of subjects with any SAEs were similar in the two treatment groups (9.4% ceftaroline; 10.7% ceftriaxone), as was the incidence of subjects with TEAEs leading to premature discontinuation from study drug administration (3.7% ceftaroline; 3.9% ceftriaxone). The percentage of deaths was comparable between the two treatment groups (1.7% ceftaroline; 2.6% ceftriaxone). The most common TEAEs (occurring in 2% or more of subjects) in either treatment group are shown below. Adverse Events Reported Incidence  $\geq$  2% of Subjects in Any Treatment Group: Safety

10

15   Population

24

Table 13: Adverse Events

| Adverse Event<br>(MedDRA Preferred Term) | Number (%) of Subjects |                       |
|------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                          | Ceftaroline (N =298)   | Ceftriaxone (N = 308) |
| Any AE                                   | 119 (39.9)             | 136 (44.2)            |
| Diarrhea                                 | 14 (4.7)               | 7 (2.3)               |
| Nausea                                   | 8 ( 2.7)               | 8 (2.6)               |
| Constipation                             | 7 (2.3)                | 5 (1.6)               |
| Hypokalemia                              | 4 (1.3)                | 10 (3.2)              |
| Headache)                                | 10 (3.4)               | 4 (1.3)               |
| Insomnia                                 | 9 (3.0)                | 6 (1.9)               |
| Phlebitis                                | 7 (2.3)                | 5 (1.6)               |
| Hypertension                             | 6 (2.0)                | 8 (2.6)               |

“Any AE” includes subjects who reported at least one adverse event.

5       The only TEAEs with incidences in the two treatment groups differing by 2% or more  
were diarrhea (4.7% ceftaroline; 2.3% ceftriaxone) and headache (3.4% ceftaroline; 1.3%  
cefttriaxone). The study-drug-related TEAEs occurring in 1.0% or more of subjects in either  
treatment group were sinus bradychardia (1.0% ceftaroline; 1.0% ceftriaxone), diarrhea (4.4%  
ceftaroline; 1.0% ceftriaxone), nausea (1.3% ceftaroline; 0.3% ceftriaxone), hepatic enzyme  
increased (0.3% ceftaroline; 1.0% ceftriaxone), headache (1.0% ceftaroline; 0.0% ceftriaxone)  
10   and phlebitis (1.3% ceftaroline; 0.6% ceftriaxone) TEAEs that were no more than mild (19.8%  
ceftaroline; 20.1% ceftriaxone) or no more than moderate (13.8% ceftaroline; 16.9% ceftriaxone)  
were similar or less frequent in the ceftaroline group as compared with the ceftriaxone group.  
TEAEs that were severe were also experienced by similar percentages of subjects in both  
treatment groups (6.4% ceftaroline; 7.1% ceftriaxone).

15       Seven subjects (2 ceftaroline, 5 ceftriaxone) had SAEs considered to be possibly or  
probably related to study drug. A higher incidence of post baseline Direct Coombs’  
seroconversion was observed in the ceftaroline group (11.8%) than in the ceftriaxone group  
(5.2%). No evidence of hemolytic anemia was identified in either group. Changes in hematology  
and clinical chemistry parameters observed on therapy were small and similar in the two  
20   treatment groups and no laboratory related trends or safety concerns were observed. Review of

the potentially clinically significant (PCS) laboratory values showed overall low incidence and no meaningful differences between the treatment groups.

The combined data from the two studies in Examples 1 and 2 surprisingly and unexpectedly shows a 6.7% higher clinical cure rate for ceftaroline versus ceftriaxone at test-of-cure (TOC) in the clinically evaluable (CE) population (*See* Table 14). Furthermore, the combined data shows an 8.7% and 9.7% higher clinical cure rate for ceftaroline versus ceftriaxone in the microbiological modified intent-to-treat efficacy (mMITTE) and microbiologically evaluable (ME) populations, respectively (*See* Table 14).

**Table 14: Combined clinical cure rate**

| Population | Combined clinical cure rate |                        |                                           |
|------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------------------------|
|            | Ceftaroline (%)<br>n/N      | Ceftriaxone (%)<br>n/N | Weighted treatment<br>difference (95% CI) |
| CE         | 387/459 (84.3)              | 349/449 (77.7)         | 6.7 (1.6, 11.8)                           |
| MITTE      | 479/580 (82.6)              | 439/573 (76.6)         | 6.0 (1.4, 10.7)                           |
| mMITTE     | 138/165 (83.6)              | 126/168 (75.0)         | 8.7 (-0.0, 17.4)                          |
| ME         | 131/154 (85.1)              | 111/147 (75.5)         | 9.7 (0.7, 18.8)                           |

CE = clinically evaluable; ME = microbiologically evaluable; MITTE = modified intent-to-treat efficacy; mMITTE = microbiological modified intent-to-treat efficacy; TOC = test-of-cure; 95% CI = 95% confidence interval around the treatment difference (CPT - CRO).

**EXAMPLE 6**

Ceftaroline fosamil was evaluated in four controlled comparative Phase 3 clinical studies (two in cSSSI and two in CABP). The studies included 1305 adult patients treated with ceftaroline fosamil (600 mg administered intravenously over 1 hour every 12h) and 1301 patients that received comparator (vancomycin plus aztreonam or ceftriaxone) for a treatment period of up to 21 days. The median age of patients treated with ceftaroline fosamil was 54 years, ranging between 18 and 99 years old. Patients treated with ceftaroline fosamil were predominantly male (63%) and Caucasian (82%).

In four controlled comparative pooled Phase 3 clinical studies, treatment discontinuations due to adverse events occurred in 4% of patients receiving ceftaroline fosamil and 5% of patients receiving comparator drugs with the most common adverse event leading to discontinuation being hypersensitivity for both groups at a rate of 0.3% in ceftaroline fosamil and 0.5% in comparator. Serious adverse events occurred in 8% of patients receiving ceftaroline fosamil and 8% of patients receiving comparator drugs.

No adverse reactions occurred in greater than 5% of patients receiving ceftaroline fosamil. The most common adverse reactions occurring in  $\geq 4\%$  of patients receiving ceftaroline fosamil in the pooled phase 3 clinical studies were diarrhea, nausea, and headache.

**Table 15: Adverse Reactions Occurring in  $\geq 2\%$  of Patients Receiving ceftaroline fosamil in the four controlled Comparative Phase 3 Clinical Studies**

| System Organ Class/<br>Preferred Term         | Pooled Phase 3 Clinical Studies<br>(four studies, two in cSSSI and two in CABP) |                                             |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                               | Ceftaroline fosamil<br>(N=1305)                                                 | Pooled Comparators <sup>a</sup><br>(N=1301) |
| <b>Gastrointestinal disorders</b>             |                                                                                 |                                             |
| Diarrhea                                      | 5 %                                                                             | 3 %                                         |
| Nausea                                        | 4 %                                                                             | 4 %                                         |
| Constipation                                  | 2 %                                                                             | 2 %                                         |
| Vomiting                                      | 2 %                                                                             | 2 %                                         |
| <b>Investigations</b>                         |                                                                                 |                                             |
| Increased transaminases                       | 2%                                                                              | 3 %                                         |
| <b>Metabolism and nutrition disorders</b>     |                                                                                 |                                             |
| Hypokalemia                                   | 2 %                                                                             | 3 %                                         |
| <b>Nervous system disorders</b>               |                                                                                 |                                             |
| Headache                                      | 4 %                                                                             | 3 %                                         |
| <b>Psychiatric disorders</b>                  |                                                                                 |                                             |
| Insomnia                                      | 3 %                                                                             | 2 %                                         |
| <b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b> |                                                                                 |                                             |
| Rash                                          | 3%                                                                              | 2%                                          |
| Pruritus                                      | 2%                                                                              | 5%                                          |
| <b>Vascular disorders</b>                     |                                                                                 |                                             |
| Phlebitis                                     | 2%                                                                              | 1%                                          |

<sup>a</sup> Comparators included vancomycin 1 gram IV q12h plus aztreonam 1 gram IV q12h in the Phase 3 cSSSI studies, and ceftriaxone 1 gram IV q24h in the Phase 3 CABP studies.

Thus, the present examples establish that the present compositions and methods of treatment using ceftaroline or a prodrug thereof (e.g., ceftaroline fosamil) are surprisingly and

unexpectedly effective in the treatment of complicated skin and structure infections and community-acquired bacterial pneumonia.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will  
5 become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and the accompanying figures. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims. It is further to be understood that all values are approximate, and are provided for description.

All patents, patent applications, publications, product descriptions, and protocols are cited  
10 throughout this application, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

**What is Claimed:**

1. A method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 200 mg to about 800 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and adding about 20 ml of sterile water to the dosage form to form a constituted solution that has a pH of about 4.8 to about 6.5 and administering the constituted solution to the patient over a period of about one hour.
2. A method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour wherein the patient has a creatinine clearance from about 10 to about 50 ml/min.
3. A method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour wherein the dosage form provides an in vivo plasma profile for ceftaroline comprising a C<sub>max</sub> of about 15 to about 30 µg/ml and an AUC of about 45 to about 75 µg h /ml.
4. A method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour and repeating the administration every 12 hours over a period of about 5 to about 14 days.
5. A method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour wherein the patient has a creatinine clearance from about 10 to about 50 ml/min and wherein the administration is repeated every 12 hours over a period of about 5 to about 14 days.
6. A method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising administering to the patient a dosage form comprising ceftaroline or a prodrug thereof wherein the dosage form

comprises about 200 mg to about 800 mg ceftaroline or prodrug thereof and informing the patient that the dosage form is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to beta-lactams.

7. The method of any one of claims 1 to 6, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of complicated skin and skin structure infection and community-acquired bacterial pneumonia.

8. The method of any one of claims 1 to 6, wherein the ceftaroline or prodrug thereof is ceftaroline fosamil.

9. The method of claim 7, wherein the bacterial infection is a complicated skin and skin structure infection.

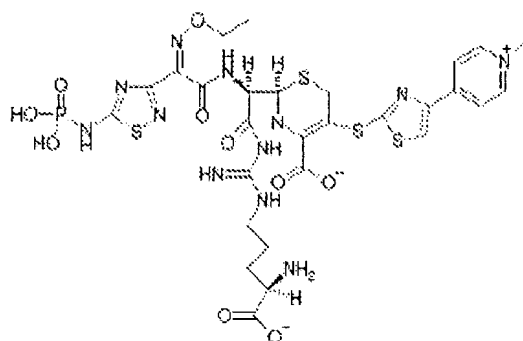
10. The method of claim 9, wherein the complicated skin and skin structure infection is due to a microorganism selected from the group consisting of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Morganella morganii*.

11. The method of claim 7, wherein the bacterial infection is community-acquired bacterial pneumonia.

12. The method of claim 11, wherein the community-acquired bacterial pneumonia is due to a microorganism selected from the group consisting of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*.

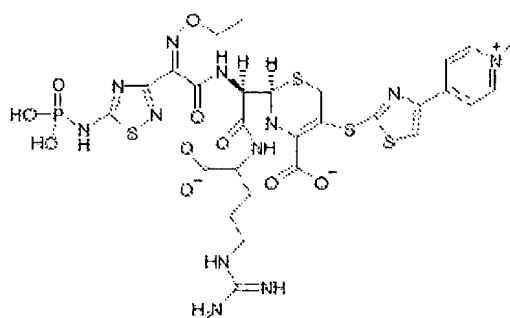
13. A pharmaceutical composition comprising ceftaroline or a prodrug thereof for treatment of a bacterial infection wherein the composition comprises from about 200 mg to about 800 mg of the ceftaroline or prodrug thereof, and less than about 2% of an L-arginine adduct.

14. The pharmaceutical composition of claim 13, wherein the L-arginine adduct is a compound of formula I:



(I)

15. The pharmaceutical composition of claim 13, wherein the L-arginine adduct is a compound of formula II:



(II)

16. A pharmaceutical composition comprising ceftaroline or a prodrug thereof for treatment of a bacterial infection wherein the composition comprises from about 200 mg to about 800 mg of the ceftaroline or prodrug thereof, and wherein the composition provides a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 50 to about 80 ml/min of about 1.2 times greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min.

17. A pharmaceutical composition comprising ceftaroline or a prodrug thereof for treatment of a bacterial infection wherein the composition comprises from about 200 mg to about 800 mg of the ceftaroline or prodrug thereof, and wherein the composition provides a mean AUC of ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 30 to about 50 ml/min of about 1.5 times greater than mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min.

18. The composition of any one of claims 13-17, wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of complicated skin and skin structure infection and community-acquired bacterial pneumonia.

19. The composition of any one of claims 13-17, wherein the ceftaroline or prodrug thereof is ceftaroline fosamil.

20. The method of any one of claims 13-17, wherein the bacterial infection is a complicated skin and skin structure infection.

21. The method of claim 20, wherein the complicated skin and skin structure infection is due to a microorganism selected from the group consisting of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Morganella morganii*.

22. The method of any one of claims 13-17, wherein the bacterial infection is community-acquired bacterial pneumonia.

23. The method of claim 22, wherein the community-acquired bacterial pneumonia is due to a microorganism selected from the group consisting of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/49659

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61K 31/545 (2010.01)<br>USPC - 514/203<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>USPC - 514/203                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC - 514/333 (text search - see search terms below)                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google Patents; Google<br>Search terms used: ceftaroline, fosamil, cephem, cephalosporin, beta-lactam, pharmacokinetics, AUC, creatinine clearance, L-arginine, complicated skin and skin structure infection, community-acquired bacterial pneumonia, Streptococcus, Staphylococcus |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                            |
| X<br>----<br>Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ZHANEL et al., Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Drugs, 7 May 2009, Vol. 69, No. 7, Pg. 809-831. pg 809-810, abstract; pg 819, para 4; pg 820, Table III; pg 821, para 3, Table IV                  | 2-5, 7-12, 16-23<br>-----<br>1, 13-15, 18-23                                                                                                                                                                                                     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | TALBOT et al., Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections, Antimicrob. Agents Chemother., October 2007, Vol. 51, No. 10, Pg. 3612-3616. pg 3612, abstract; pg 3613, para 2; pg 3614, Table 4; pg 3616, para 4 | 6-12                                                                                                                                                                                                                                             |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | PAGE et al., Mechanism of beta-lactam ring opening in cephalosporins, J. Am. Chem. Soc., June 1984, Vol. 106, No. 13, Pg. 3820-3825. pg 3820, para 2; pg 3824, Scheme I                                                                                                                | 13-15, 18-23                                                                                                                                                                                                                                     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US 2009/0082326 A1 (DEDHIYA et al.) 26 March 2009 (26.03.2009), para [0038]-[0040], [0077], [0123]-[0124]                                                                                                                                                                              | 1, 7-12                                                                                                                                                                                                                                          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US 7,419,973 B2 (ISHIKAWA et al.) 2 September 2008 (02.09.2008), col 2, ln 9-24; col 7, ln 59 to col 8, ln 18                                                                                                                                                                          | 1, 7-12                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>* Special categories of cited documents:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "A"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                                                                   | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "E"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                                                                                                                                  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "I"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                                                                                                                    | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                                                                                                               | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "P"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>29 October 2010 (29.10.2010)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date of mailing of the international search report<br><b>08 NOV 2010</b>                                                                                                                                                                         |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774                                                                                                                                                       |

**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

10

## 10

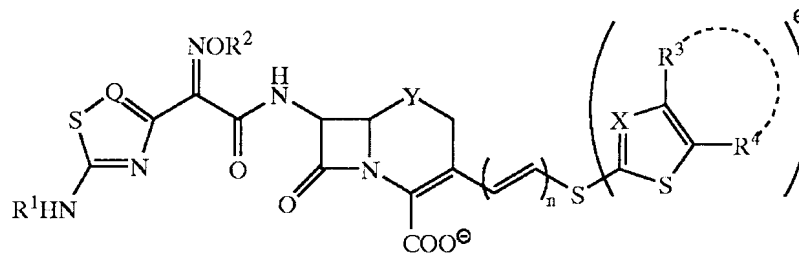
15

## 20

20

25

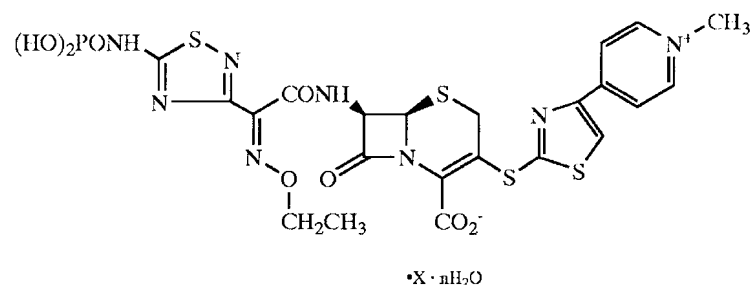




donde  $R^1$ - $R^4$ , Q, X, Y y n son como se definen en dicha patente.

La Patente de EE. UU. n.º 6.417.175 describe métodos para preparar los compuestos y, en general, describe formulaciones de los compuestos tales como soluciones acuosas y salinas para inyección. Uno de estos compuestos es 7[[2(Z)-etoxiimino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-[4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolitio]-3-cefem-4-carboxilato.

La patente de EE. UU. n.º 6.906.055 describe un género químico que incluye compuestos de fórmula:



La ceftarolina fosamilo es un profármaco de la cefalosporina antibiótico, parenteral, estéril y sintético. El profármaco *N*-fosfonoamínico hidrosoluble se convierte rápidamente en la ceftarolina bioactiva, que se ha demostrado que exhibe actividad antibacteriana. La ceftarolina fosamilo se conoce como (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetamido]-3-[[4-(1-metilpiridin-1-ium-4-il)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato. La ceftarolina fosamilo puede ser una forma hidratada del ácido acético.

5 Las patentes de EE. UU. n.ºs 6.417.175, 6.906.055 y 7.419.973  
se incorporan a la presente en su totalidad por referencia.

En la técnica se necesitan desarrollar composiciones nuevas y mejoradas que comprendan ceftarolina o un profármaco de esta y métodos para tratar infecciones bacterianas administrando ceftarolina o un profármaco de esta. La presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar infecciones bacterianas utilizando ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). Estas composiciones y métodos son sorprendente e inesperadamente eficaces en el tratamiento de infecciones bacterianas tales como infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI), y la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC).

## RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones para tratar infecciones bacterianas que comprenden de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y menos de un 2% de un aducto de L-arginina.

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones para tratar infecciones bacterianas que comprenden de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y proporcionan un AUC (área bajo la curva) media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mL/min que es aproximadamente 1.2 veces superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min.

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones para tratar infecciones bacterianas que comprenden de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, y proporcionan un AUC (área bajo la curva) media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mL/min que es aproximadamente 1.5 superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min.

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar infecciones bacterianas en pacientes que lo necesitan proporcionando una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, añadiendo aproximadamente 20 mL de agua esterilizada a la forma farmacéutica para formar una solución constituida con un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 6.5 y administrando la solución constituida a los pacientes durante un periodo de aproximadamente una hora.

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar infecciones bacterianas proporcionando una forma farmacéutica que comprende

aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrando una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora a pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mL/min.

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar infecciones bacterianas en pacientes que lo necesitan proporcionando una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrando una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora, donde la forma farmacéutica proporciona un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 15 a aproximadamente 30  $\mu\text{g/mL}$  y un AUC de aproximadamente 45 a aproximadamente 75  $\mu\text{g h /mL}$ .

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar infecciones bacterianas en pacientes que lo necesitan proporcionando una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, administrando una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora y repitiendo la administración cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 días.

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar infecciones bacterianas proporcionando una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, administrando una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora a

pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mL/min y repitiendo la administración cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 días.

5 De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar infecciones bacterianas en pacientes que lo necesitan administrando una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta e informando a los  
10 pacientes de que la composición está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad grave conocida o en pacientes que han presentado reacciones anafilácticas a beta-lactamas.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a composiciones que  
15 comprenden ceftarolina o un profármaco de esta y a métodos para tratar infecciones bacterianas administrando ceftarolina o un profármaco de esta.

En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones que comprenden ceftarolina o un profármaco de esta  
20 que son eficaces para tratar infecciones bacterianas, p. ej., infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI), y la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC). En algunas realizaciones, las composiciones comprenden ceftarolina. En otras realizaciones, las composiciones comprenden profármacos  
25 fosfonocefémicos de la ceftarolina, p. ej., ceftarolina fosamilo. En realizaciones ilustrativas, la ceftarolina fosamilo es anhidra. En otras realizaciones, las composiciones comprenden ceftarolina fosamilo monohidratada como un solvato del ácido acético.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden  
30 comprender de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1200

mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo o monoacetato de ceftarolina fosamilo monohidratada). Por ejemplo, las composiciones pueden comprender aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, 5 aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco de esta.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una 10 cantidad de ceftarolina o un profármaco de esta, que es eficaz para tratar infecciones bacterianas tales como infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI), y la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC). La cantidad puede ser de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, 15 aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 1200 mg. En algunos ejemplos, la cantidad puede estar comprendida entre 20 aproximadamente 200 mg y aproximadamente 800 mg. En realizaciones ilustrativas, la cantidad puede ser de aproximadamente 400 mg. En otras realizaciones ilustrativas, la cantidad puede ser de aproximadamente 600 mg. Las composiciones pueden comprender además uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

25 En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender L-arginina. La L-arginina se puede añadir como un agente alcalizante para controlar el pH de la composición, para incrementar la fuerza iónica y/o para mejorar la solubilidad de la ceftarolina o un profármaco de esta. Por ejemplo, se puede añadir L-arginina para 30 controlar el pH de una solución constituida que comprende

ceftarolina o un profármaco de esta hasta un pH comprendido entre aproximadamente 4 y 7, por ejemplo, hasta un pH comprendido entre aproximadamente 4.8 y 6.5. En algunos ejemplos, el pH puede estar comprendido entre 4.5 y 6.5. La ceftarolina fosamilo tiene una

5 solubilidad acuosa comprendida entre aproximadamente 8 y aproximadamente 30 mg por mL, que puede ser suficiente para administrarla por vía parenteral en cierta medida. La L-arginina puede mejorar la solubilidad hasta más de 200 mg por mL dependiendo de la molaridad de la solución. Por lo tanto, se pueden

10 administrar dosis elevadas, p. ej., aproximadamente 600 mg de ceftarolina fosamilo, con una cantidad menor de fluido inyectable, p. ej., aproximadamente 2 mL o aproximadamente 3 mL para la administración intramuscular y utilizando aproximadamente 50 mL para una solución de infusión.

15 La proporción entre ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo o monoacetato de ceftarolina fosamilo monohidratada) y L-arginina puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, tal como de aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.6 o aproximadamente 1.7.

20 Por ejemplo, la proporción puede ser de aproximadamente 1.5. En realizaciones ilustrativas, la cantidad de L-arginina requerida para conseguir el pH deseado en la solución constituida puede ser de aproximadamente 660 mg/g de ceftarolina fosamilo (anhidra y exenta de ácido acético), equivalente a una proporción de ceftarolina

25 fosamilo: L-arginina (p/p) de 1.5.

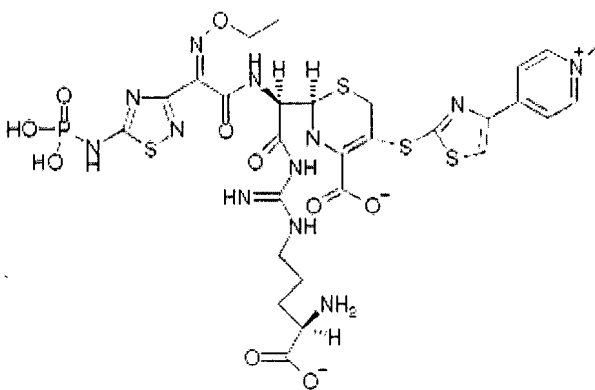
Por ejemplo, se pueden utilizar aproximadamente 395 mg de L-arginina para aproximadamente 600 mg de ceftarolina fosamilo anhidra y exenta de ácido acético. En otros ejemplos, se pueden utilizar aproximadamente 263 mg de L-arginina para

30 aproximadamente 400 mg de ceftarolina fosamilo anhidra y exenta de ácido acético. La proporción entre ceftarolina fosamilo

monohidratada como solvato del ácido acético y L-arginina puede estar comprendida entre aproximadamente 1.7 y aproximadamente 1.8.

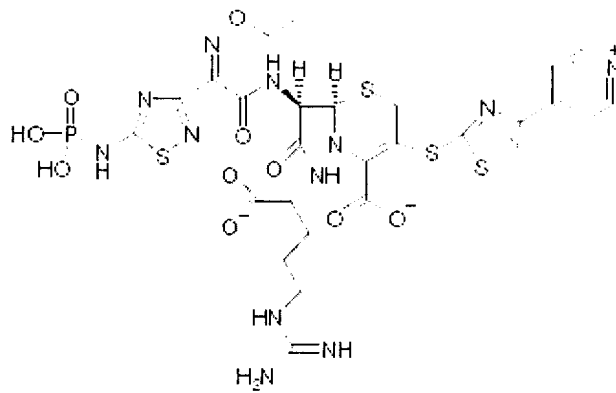
La arginina puede reaccionar con la ceftarolina fosamilo y su  
 5 metabolito activo ceftarolina para formar un aducto de arginina. El aducto de arginina carece de anillo beta-lactámico y, por lo tanto, no tiene propiedades antimicrobianas. Por lo tanto, esta reacción entre la ceftarolina y la arginina no es deseable. La presente invención proporciona composiciones nuevas y mejoradas que comprenden  
 10 ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y L-arginina que comprende menos de aproximadamente un 2% de aducto de arginina. En algunos ejemplos, las composiciones comprenden de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina  
 15 fosamilo) y L-arginina, y menos de aproximadamente un 2% de aducto de arginina. Estas composiciones son eficaces para tratar infecciones bacterianas, p. ej., cSSSI y NBAC.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender un aducto de arginina de Fórmula (I):



(I)

En otras realizaciones, las composiciones pueden comprender un aducto de arginina de Fórmula (II):



(II)

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden menos de aproximadamente un 2% de aducto de arginina. En

5 realizaciones ilustrativas, las composiciones comprenden de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o profármaco de esta y menos de aproximadamente un 2% de aducto de arginina. En otras realizaciones ilustrativas, las composiciones pueden comprender menos de aproximadamente un 1.5% de aducto

10 de arginina, p. ej., un nivel inferior a aproximadamente un 0.1%, aproximadamente un 0.2%, aproximadamente un 0.3%, aproximadamente un 0.4%, aproximadamente un 0.5%, aproximadamente un 0.6%, aproximadamente un 0.7%, aproximadamente un 0.8%, aproximadamente un 0.9%,

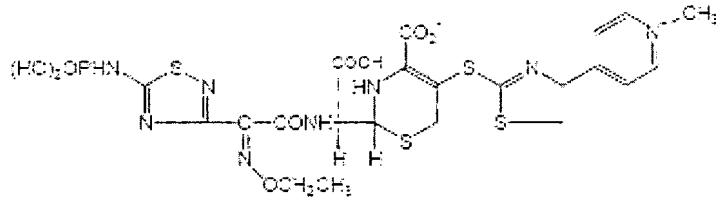
15 aproximadamente un 1%, aproximadamente un 1.1%, aproximadamente un 1.2%, aproximadamente un 1.3%, aproximadamente un 1.4% o aproximadamente un 1.5%. En realizaciones ilustrativas, las composiciones pueden comprender entre aproximadamente un 0.01 y aproximadamente un 1.5% de

20 aducto de arginina.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender menos de aproximadamente un 10% de impurezas totales. Las impurezas incluyen, pero no se limitan a, impurezas del proceso o productos de la degradación de la ceftarolina o un

profármaco de esta. Algunos ejemplos de estas impurezas se enumeran a continuación.

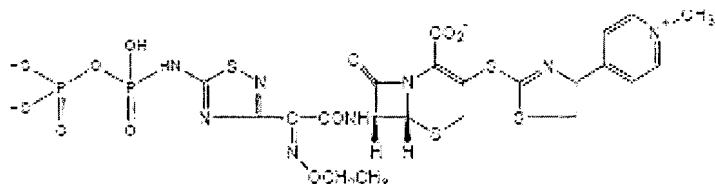
U1 se refiere a ceftarolina de anillo abierto de Fórmula (III):



5

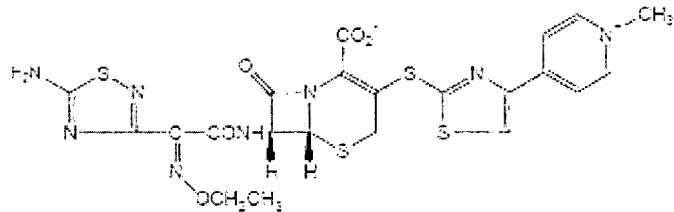
(III)

U2 se refiere a ceftarolina de tipo difosfórico de Fórmula (IV):



(IV)

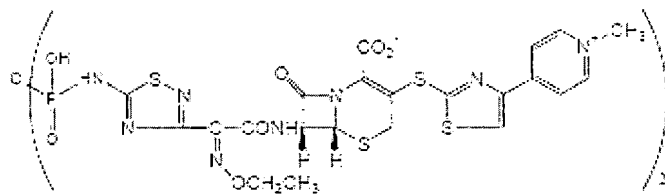
U3 se refiere a ceftarolina (metabolito activo) de Fórmula (V):



10

(V)

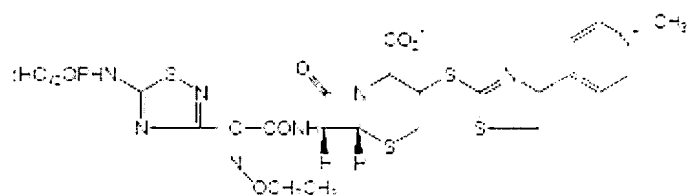
U4 se refiere a un dímero de acetato de ceftarolina de Fórmula (VI):



15

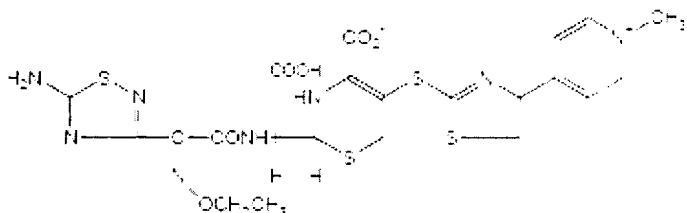
(VI)

U5 se refiere a acetato de ceftarolina de tipo delta 2 de Fórmula (VII):



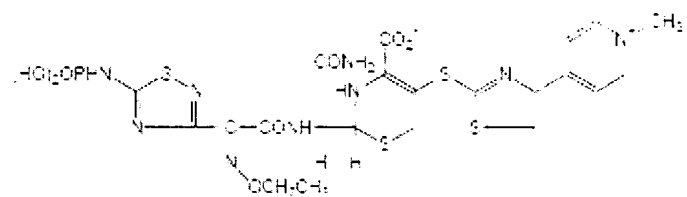
(VII)

U6 se refiere a una ceftarolina de anillo abierto de Fórmula (VIII):



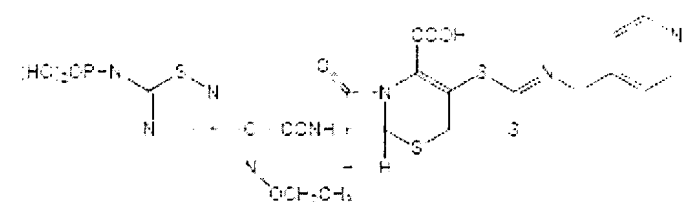
(VIII)

U7 se refiere a U1 de tipo amida de Fórmula (IX):



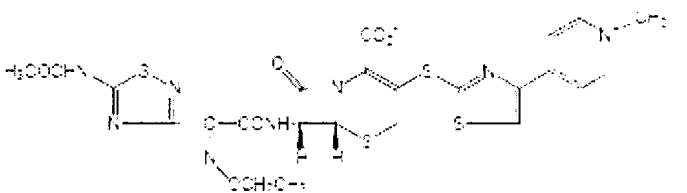
(IX)

U8 se refiere a acetato de ceftarolina de tipo desmetilado de Fórmula (X):



(X)

U9 se refiere a acetato de ceftarolina de tipo acetilo de Fórmula (XI):



## (XI)

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y de aproximadamente un 1 a un 10% de impurezas. En realizaciones  
5 específicas, las composiciones pueden comprender entre aproximadamente un 0.05 y aproximadamente un 10% de impurezas.

En realizaciones ilustrativas, las composiciones pueden comprender menos de aproximadamente un 5% de impurezas. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender menos de  
10 aproximadamente un 0.6% de U1; menos de aproximadamente un 0.6% de U2, menos de aproximadamente un 5% de U3, menos de aproximadamente un 0.2% de U4, menos de aproximadamente un 0.2% de U5, menos de aproximadamente un 0.6% de U6, menos de aproximadamente un 0.2% de U7, menos de aproximadamente un  
15 0.2% de U8, menos de aproximadamente un 1% de U9 o menos de aproximadamente un 1.5% de aductos.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden aproximadamente un 0.05 a aproximadamente un 0.2% de U4, U5, U7 o U8. En otras realizaciones, las composiciones comprenden  
20 aproximadamente un 0.05 a aproximadamente un 0.6% de U1, U2 o U6. En otras realizaciones adicionales, las composiciones comprenden entre aproximadamente un 0.05 y aproximadamente un 0.6% de U9. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden entre aproximadamente un 0.05 y aproximadamente un  
25 5% de U3. En otras realizaciones, las composiciones comprenden entre aproximadamente un 0.05 y aproximadamente un 1.5% de aducto.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones que comprenden ceftarolina o un  
30 profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) que son

sorprendente e inesperadamente estables. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir formulaciones que comprenden ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y cloruro de sodio al 0.9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2.5%, solución al 0.45% de cloruro de sodio o de Ringer con lactato. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) pueden incluir cloruro de sodio al 0.9% y ser sorprendente e inesperadamente estables, tal como demuestra el nivel de una o más impurezas o aductos.

Las composiciones que comprenden ceftarolina o un profármaco de esta pueden proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 1 a aproximadamente 100  $\mu\text{g/mL}$  y un AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 200  $\mu\text{g h /mL}$ . En realizaciones específicas, las composiciones pueden proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 2 a aproximadamente 50  $\mu\text{g/mL}$  y un AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 150  $\mu\text{g h /mL}$ . Por ejemplo, las composiciones que comprenden aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta pueden proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 15 a aproximadamente 30  $\mu\text{g/mL}$  y un AUC de aproximadamente 45 a aproximadamente 75  $\mu\text{g h /mL}$ . En otro ejemplo, las composiciones que comprenden aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta pueden proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 8 a aproximadamente 20  $\mu\text{g/mL}$  y un AUC de aproximadamente 25 a aproximadamente 50  $\mu\text{g h /mL}$ .

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente 200 mg a 1200 mg de ceftarolina fosamilo y proporcionan un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende una  $C_{\text{máx}}$  media inferior a aproximadamente 100 ug/mL.

- 5 Por ejemplo, el perfil plasmático comprende una  $C_{\text{máx}}$  media inferior a aproximadamente 80 ug/mL; aproximadamente 70 ug/mL; aproximadamente 60 ug/mL; aproximadamente 50 ug/mL; aproximadamente 40 ug/mL o aproximadamente 30 ug/mL. En realizaciones ilustrativas, el perfil plasmático comprende una  $C_{\text{máx}}$
- 10 media de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 ug/mL. En otras realizaciones, el perfil plasmático comprende una  $C_{\text{máx}}$  media de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 ug/mL.

- En otras realizaciones, las composiciones comprenden de aproximadamente 100 mg a 1200 mg de ceftarolina fosamilo y
- 15 proporcionan un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende un  $AUC_{0-\infty}$  media de aproximadamente 10 a 500 ug h/mL; de aproximadamente 10 a 400 ug h/mL; de aproximadamente 10 a 300 ug h/mL; de aproximadamente 10 a 200 ug h/mL o de aproximadamente 10 a 100 ug h/mL. En realizaciones ilustrativas, el
- 20 perfil plasmático comprende un  $AUC_{0-\infty}$  media de aproximadamente 10 a 200 ug h/mL.

- En realizaciones ilustrativas, las composiciones comprenden de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y proporcionan un AUC media para la
- 25 ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mL/min que es superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min. Por ejemplo, el AUC puede ser hasta aproximadamente 2 veces superior, p. ej.,
- 30 aproximadamente 1.2 veces superior, aproximadamente 1.3 veces

superior o aproximadamente 1.5 veces superior. En realizaciones específicas, el AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mL/min, es aproximadamente 1.2 veces superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg (tal como aproximadamente 600 mg) de ceftarolina o un profármaco de esta (tal como ceftarolina fosamilo) y pueden proporcionar un AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mL/min, que es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 50% superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min. En algunos ejemplos, el AUC media se puede incrementar aproximadamente un 15%, aproximadamente un 16%, aproximadamente un 17%, aproximadamente un 18%, aproximadamente un 19%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 21%, aproximadamente un 22%, aproximadamente un 23%, aproximadamente un 24% o aproximadamente un 25%.

En otras realizaciones ilustrativas, las composiciones comprenden de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y proporcionan un AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mL/min que es hasta aproximadamente 3 veces superior, tal como aproximadamente 1.5 veces superior, al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg

(tal como aproximadamente 600 mg) de ceftarolina o un profármaco de esta (tal como ceftarolina fosamilo) y pueden proporcionar un AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mL/min, que es aproximadamente un 40% a aproximadamente un 100% superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min. En algunos ejemplos, el AUC media se puede incrementar aproximadamente un 45%, aproximadamente un 46%, aproximadamente un 47%, aproximadamente un 48%, aproximadamente un 49%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 51%, aproximadamente un 52%, aproximadamente un 53%, aproximadamente un 54% o aproximadamente un 55%.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones que comprenden de aproximadamente 200 mg a 1200 mg de ceftarolina fosamilo, que proporcionan un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende un  $T_{\text{máx}}$  medio superior a aproximadamente 10 min. Por ejemplo, el perfil plasmático comprende un  $T_{\text{máx}}$  medio superior a aproximadamente 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1.5 horas o aproximadamente 2 horas. En realizaciones ilustrativas, el perfil plasmático comprende un  $T_{\text{máx}}$  medio de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, tal como de aproximadamente 1.6 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2.5 horas o aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones que consisten esencialmente en ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). En estas composiciones, la ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) es el único principio activo. Un principio activo,

tal como se define en la presente, es aquel que es eficaz para el tratamiento de infecciones bacterianas, p. ej., un agente antibacteriano o un agente antimicrobiano. Estas composiciones pueden tener otros ingredientes que son inactivos y/o que no son  
 5 agentes antibacterianos ni agentes antimicrobianos. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen, pero no se limitan a, uno o más portadores, excipientes, aditivos u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que son útiles para formular las composiciones.

10 Se dispone de muchas referencias estándares que describen procedimientos para preparar diversas composiciones adecuadas para administrar los compuestos de acuerdo con la invención. Se pueden consultar ejemplos de composiciones y preparados potenciales, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical*  
 15 *Excipients*, American Pharmaceutical Association (edición actual); *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (editores Lieberman, Lachman y Schwartz) edición actual, publicada por Marcel Dekker, Inc., así como también *Remington's Pharmaceutical Sciences* (editor Arthur Osol), 1553-1593 (edición actual).

20 Las composiciones pueden ser sólidas o líquidas y se pueden presentar en formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar o sin recubrimiento, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparados inyectables, pomadas, cremas y geles, y se pueden preparar de acuerdo con los métodos  
 25 habituales. El principio o los principios activos se pueden incorporar con excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, sustancias grasas de origen animal o vegetal, derivados de

la parafina, glicoles, diferentes agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

Las composiciones se pueden presentar en forma de un liofilizado destinado a ser disuelto improvisadamente en un vehículo adecuado, p. ej., agua esterilizada apirogénica. Por ejemplo, la  
5 composición se puede formular como una forma farmacéutica sólida, tal como un polvo seco, que se ha de constituir con un diluyente antes de ser administrada. En realizaciones ilustrativas, la composición se puede formular como un polvo seco que comprende  
10 ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). El polvo seco se puede constituir con un diluyente estéril, tal como el agua, para formar una solución constituida antes de ser administrado. El pH de la solución constituida puede estar comprendido entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7, por  
15 ejemplo, entre aproximadamente 4.8 y aproximadamente 6.5 o entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 6.5. En otras realizaciones, el pH de la solución constituida puede estar comprendido entre aproximadamente 5.6 y aproximadamente 7. La solución constituida se puede diluir además antes de administrarla  
20 utilizando una solución adecuada, tal como una solución de infusión. Los ejemplos de estas soluciones de infusión son cloruro sódico al 0.9% (solución salina normal), dextrosa al 5%, dextrosa al 2.5% y solución al 0.45% de cloruro de sodio y de Ringer con lactato.

Las composiciones se pueden formular en varias formas  
25 farmacéuticas orales sólidas que incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, grageas y polvos a granel. Las composiciones de la presente invención se pueden administrar solas o combinadas con varios portadores, diluyentes (tales como  
30 sacarosa, manitol, lactosa y almidones) y excipientes

farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes reguladores, aglutinantes, desintegrantes conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. También se pueden utilizar comprimidos, geles y cápsulas de liberación prolongada para administrar las composiciones.

Las composiciones también se pueden formular en varias formas farmacéuticas orales líquidas que incluyen soluciones acuosas o no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Estas formas farmacéuticas también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica, tales como el agua, y excipientes adecuados conocidos en la técnica tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como también agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Las composiciones de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica. También existen otros preparados posibles.

Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, pomadas, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, espráis y gotas adecuados para la administración cutánea, ocular, auricular o nasal. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica a través de un medio tal como parches transdérmicos.

También se pueden preparar formulaciones en forma de aerosoles que sean adecuadas para la administración por inhalación. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por inhalación en forma de un polvo (p. ej., micronizado) o en forma de soluciones o suspensiones atomizadas. La

formulación en forma de aerosol se puede introducir en un propelente aceptable presurizado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar infecciones bacterianas administrando ceftarolina o un  
 5 profármaco de esta. Los métodos incluyen administrar composiciones o formas farmacéuticas que comprenden ceftarolina o un profármaco de esta tal como se describió anteriormente.

Los métodos incluyen tratar infecciones bacterianas debidas a microorganismos, que incluyen microorganismos grampositivos y  
 10 gramnegativos tales como *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas susceptibles a la meticilina y resistentes a la meticilina), *Streptococcus pneumoniae* (incluidas cepas multirresistentes [MDRSP, por sus siglas en inglés]), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, el grupo  
 15 *Streptococcus anginosus* (incluidos *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Enterococcus faecalis* (susceptible a la ampicilina), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae* (incluidas las cepas productoras de beta-lactamasa) y *Haemophilus parainfluenzae*  
 20 (incluidas las cepas productoras de beta-lactamasa). Las cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes son cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina (concentración inhibitoria mínima (CIM) > 2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda generación (p. ej., cefuroxima), macrólidos,  
 25 cloramfenicol, fluoroquinolonas, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen tratar infecciones bacterianas debidas a microorganismos grampositivos facultativos, p. ej., estreptococos del grupo CFG, estreptococos del  
 30 grupo *Viridans* y *Streptococcus pneumoniae* (intermedio de la

- penicilina, resistente a la penicilina o multirresistente);
- microorganismos gramnegativos facultativos, p. ej., *Citrobacter koseri* (susceptible a ceftazidima), *Citrobacter freundii* (susceptible a ceftazidima), *Enterobacter cloacae* (susceptible a ceftazidima),
- 5 *Enterobacter aerogenes* (susceptible a ceftazidima), *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa negativa, resistente a la ampicilina), *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasturella multocida*, *Providencia rettgeri* (susceptible a la ceftazidima), *Proteus mirabilis* (susceptible a la ceftazidima),
- 10 *Salmonella* spp. (susceptible a la ceftazidime) y *Shigella* spp (susceptible a la ceftazidima); y microorganismos anaerobios, p. ej., *Clostridium* spp., *Finnegoldia magna*, *Propionibacterium acnes*, *Fusobacterium nucleatum* y *Fusobacterium necrophorum*.

- En realizaciones ilustrativas, se puede administrar ceftarolina o
- 15 un profármaco de esta a pacientes que lo necesitan para tratar infecciones complicadas de la piel o sus estructuras (cSSSI). Las cSSSI se pueden deber a microorganismos grampositivos y gramnegativos tales como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Morganella*. En realizaciones
- 20 ilustrativas, los microorganismos pueden ser *Staphylococcus aureus* incluidas las cepas aisladas susceptibles a la meticilina y resistentes a la meticilina. En otras realizaciones, las cSSSI se pueden deber al grupo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* o *Streptococcus anginosus* (incluidos *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*). En otras realizaciones
- 25 adicionales, las cSSSI se pueden deber a *Enterococcus faecalis*, p. ej., una cepa aislada susceptible a ampicilina de *Enterococcus faecalis*. En algunas realizaciones, las cSSSI se pueden deber a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* o
- 30 *Morganella morganii*.

En algunas realizaciones, se puede administrar ceftarolina o un profármaco de esta a pacientes que lo necesitan para tratar la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC). La NBAC se puede deber a microorganismos grampositivos y gramnegativos tales como *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Haemophilis*, *Klebsiella* y *Escherichia*. En realizaciones ilustrativas, la infección se puede deber a cepas aisladas susceptibles de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*. En realizaciones ilustrativas, el microorganismo puede ser *Streptococcus pneumoniae*. La cepa de *Streptococcus pneumoniae* puede ser susceptible a la penicilina, resistente a la penicilina o multirresistente. En otras realizaciones, el microorganismo puede ser *Streptococcus pneumoniae* del serotipo 19A. En algunas realizaciones, la NBAC puede estar asociada con una bacteriemia concurrente. En otras realizaciones ilustrativas, el microorganismo puede ser *Staphylococcus aureus*. La cepa o la cepa aislada de *Staphylococcus aureus* puede ser susceptible a la meticilina o resistente a la meticilina. En otras realizaciones ilustrativas adicionales, el microorganismo puede ser *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*. En realizaciones ilustrativas, el microorganismo puede ser una cepa no productora de  $\beta$ -lactamasa y resistente a la ampicilina (BLNAR, por sus siglas en inglés) de *Haemophilus influenzae*. En otras realizaciones, la NBAC se puede deber a *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* o *Moraxella*. En realizaciones adicionales, la NBAC se puede deber a *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* o *Moraxella catarrhalis*.

En realizaciones ilustrativas, los métodos incluyen el tratamiento de cSSSI o NBAC administrando a un paciente que lo necesita un cantidad terapéuticamente eficaz de ceftarolina o un

profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar ceftarolina o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, los métodos incluyen administrar un profármaco de la

5 ceftarolina o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. En realizaciones ilustrativas, el profármaco puede ser un profármaco de tipo fosfono. En algunos ejemplos, el profármaco de la ceftarolina puede ser ceftarolina fosamilo. En algunas realizaciones, la ceftarolina fosamilo puede ser una forma hidratada, p. ej., una

10 forma monohidratada. En otras realizaciones adicionales, la ceftarolina fosamilo puede estar en forma anhidra. En algunas realizaciones, la ceftarolina o un profármaco de esta puede ser una forma solvatada. Por ejemplo, la ceftarolina o un profármaco de la ceftarolina puede ser una forma solvatada del ácido acético, tal como

15 el solvato del ácido acético de la ceftarolina fosamilo monohidratada.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar cSSSI o NBAC administrando a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (6*R*,7*R*)-7-{{(2*Z*)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetamido}-3-[[4-(1-

20 metilpiridin-1-ilo-4-il)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil}-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato (es decir, ceftarolina fosamilo).

En algunas realizaciones, los métodos para tratar una infección bacteriana incluyen administrar entre aproximadamente 100 mg y

25 aproximadamente 2400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). En otras realizaciones, se puede administrar ceftarolina o un profármaco de esta en una cantidad comprendida entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, se puede administrar ceftarolina

30 o un profármaco de esta en una cantidad comprendida entre

aproximadamente 200 mg y aproximadamente 1000 mg. En realizaciones ilustrativas, la cantidad puede ser de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg o aproximadamente 1200 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad puede ser de aproximadamente 400 mg. En otras realizaciones, la cantidad puede ser de aproximadamente 600 mg. En otras realizaciones adicionales, la cantidad puede ser de aproximadamente 800 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad puede ser de aproximadamente 1200 mg. Los métodos incluyen administrar una forma farmacéutica que comprende ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) en una cantidad como las que se describen anteriormente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas pueden comprender entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo).

La cantidad se puede administrar en una única dosis o en varias dosis divididas al día. Por ejemplo, la cantidad se puede administrar como una única dosis diaria. En realizaciones ilustrativas, se pueden administrar aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) al día. En otras realizaciones ilustrativas, se pueden administrar aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) al día. En algunas realizaciones, la cantidad se puede administrar en 2-8 dosis al día. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o de un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) cada 12 horas (es decir, dos veces al día). En algunos ejemplos, se pueden administrar

aproximadamente 600 mg de ceftarolina o de un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) cada 12 horas (es decir, dos veces al día).

En algunas realizaciones, se puede administrar ceftarolina o un  
5 profármaco de esta por vía parenteral. Los métodos adecuados para la administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, administrar un preparado acuoso estéril del compuesto, que es preferentemente isotónico con la sangre del receptor (p. ej., solución salina fisiológica). Estos preparados pueden incluir agentes de  
10 suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes de la sangre, o uno o más órganos. El preparado se puede presentar en una forma monodosis o multidosis.

La administración parenteral puede ser intravenosa,  
15 intraarterial, intratecal, intramuscular, subcutánea, intramuscular, intraabdominal (p. ej., intraperitoneal), etc. En algunas realizaciones, la administración parenteral se puede llevar a cabo con bombas de infusión (externas o implantables) o cualquier otro medio adecuado para la modalidad de administración deseada.

20 La ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) se puede administrar como una solución o una suspensión en un solvente tal como agua, solución salina fisiológica, solución con una concentración de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% de azúcar (p. ej., glucosa, dextrosa) o  
25 combinaciones de estos. En realizaciones ilustrativas, se puede administrar ceftarolina o un profármaco de esta por vía intravenosa tal como por infusión. En algunas realizaciones, se puede administrar ceftarolina o un profármaco de esta por infusión intravenosa durante una hora. En otras realizaciones, se puede  
30 administrar ceftarolina o un profármaco de esta por infusión

intravenosa continua o prolongada. En otras realizaciones adicionales, se puede administrar ceftarolina o un profármaco de esta por vía intramuscular. Para la administración intramuscular de dosis más elevadas, la inyección puede tener lugar en dos o más  
5 sitios intramusculares.

En algunas realizaciones, los métodos pueden incluir administrar ceftarolina o un profármaco de esta cada 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas o cada 24 horas. Por ejemplo, se puede administrar ceftarolina o un profármaco de esta cada 12 horas  
10 por vía intravenosa por infusión durante una hora. En otras realizaciones, los métodos pueden incluir administrar ceftarolina o un profármaco de esta mediante infusión continua o prolongada. Por ejemplo, se puede administrar ceftarolina o un profármaco de esta por infusión durante 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7  
15 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas. En otras realizaciones, la duración de la infusión puede ser superior a 12 horas, p. ej., 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas o 22 horas, 23 horas o 24 horas. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de  
20 ceftarolina o un profármaco de esta por infusión durante 12 horas. En otro ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta por infusión durante 12 horas.

La duración del tratamiento puede depender de la gravedad y del sitio de la infección, y del progreso clínico y bacteriológico del  
25 paciente. En algunas realizaciones, el tratamiento puede durar entre aproximadamente 5 y 14 días. En otras realizaciones, el tratamiento puede durar entre aproximadamente 5 y 7 días. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 24 horas durante aproximadamente 5-14  
30 días. En otras realizaciones, se pueden administrar

aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 24 horas durante aproximadamente 5-10 días. En otras realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 24 horas durante

5    aproximadamente 5-7 días.

En otras realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 12 horas durante aproximadamente 5-14 días. En otras realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 12 horas durante

10    aproximadamente 5-10 días. En otras realizaciones adicionales, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 12 horas durante aproximadamente 5-7 días.

15        En otras realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 8 horas durante aproximadamente 5-14 días. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 8 horas durante aproximadamente 5-10

20    días. En realizaciones adicionales, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 8 horas durante aproximadamente 5-7 días.

En algunas realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta

25    cada 24 horas durante aproximadamente 5-14 días. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 24 horas durante aproximadamente 5-10 días. En realizaciones ilustrativas, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta

30    cada 24 horas durante aproximadamente 5-7 días.

En realizaciones ilustrativas, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 12 horas durante aproximadamente 5-14 días. En otras realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 12 horas durante aproximadamente 5-10 días. En otras realizaciones adicionales, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 12 horas durante aproximadamente 5-7 días.

En ciertas realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 8 horas durante aproximadamente 5-14 días. En algunas realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 8 horas durante aproximadamente 5-10 días. En otras realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta cada 8 horas durante aproximadamente 5-7 días.

En realizaciones ilustrativas, los métodos incluyen tratar infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI) administrando a un paciente que lo necesita aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) cada 12 horas por vía intravenosa por infusión en una hora durante 5-14 días.

En otras realizaciones ilustrativas, los métodos incluyen tratar la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC) administrando aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) cada 12 horas por vía intravenosa mediante infusión en una hora durante 5-7 días.

En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento pueden requerir ajustar la dosis dependiendo del paciente que se deba

tratar. Por ejemplo, para pacientes con una eliminación de creatinina superior a 50 mL/min puede que no sea necesario ajustar la dosis.

Este tipo de pacientes se pueden tratar administrando

aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p.

5 ej., ceftarolina fosamilo) por vía intravenosa cada 12 horas tal como, por ejemplo, por infusión durante una hora. En pacientes que

padece una insuficiencia renal con una eliminación de creatinina

inferior a 50 mL/min, se puede necesitar ajustar la pauta posológica

para evitar la acumulación de ceftarolina debido a la eliminación

10 reducida. Por ejemplo, los pacientes con una eliminación de creatinina comprendida entre aproximadamente 10 mL/min y

aproximadamente 50 mL/min se pueden tratar administrando aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p.

ej., ceftarolina fosamilo) por vía intravenosa cada 12 horas tal como,

15 por ejemplo, por infusión durante una hora.

La eliminación de creatinina se puede estimar utilizando la

fórmula de Cockcroft-Gault. Por ejemplo, la eliminación de creatinina

se puede calcular utilizando la siguiente fórmula, que representa un estado estable de función renal.

20 Hombres: Eliminación de creatinina (mL/min) =  $\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años}) / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/d)}$

Mujeres: Eliminación de creatinina (mL/min) =  $0.85 \times \text{valor calculado para hombres}$

En algunas realizaciones, se puede recomendar una dosis

25 suplementaria de ceftarolina o un profármaco de esta si se

administra ceftarolina o un profármaco de esta antes de la

hemodiálisis. La cantidad de dosis suplementaria que se ha de

administrar puede depender del número de horas entre la

administración de ceftarolina o un profármaco de esta y la

30 hemodiálisis.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden proporcionar una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, añadir aproximadamente 20 mL de agua esterilizada a la forma farmacéutica para formar una solución constituida con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 y administrar la solución constituida durante un periodo de aproximadamente una hora. En algunos ejemplos, la solución constituida tiene un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 6.5. En otros ejemplos, la solución constituida tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 6.5.

En otras realizaciones, los métodos comprenden proporcionar una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrar una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora a pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mL/min. En realizaciones adicionales, se repite la administración cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5-14 días. En algunos ejemplos, se repite la administración cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5-7 días.

En otras realizaciones adicionales, los métodos comprenden proporcionar una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrar una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora. En realizaciones adicionales, se repite la administración cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5-14 días. En algunos ejemplos, se repite la administración cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5-7 días.

En algunos ejemplos, los métodos comprenden proporcionar una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrar una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora, de modo que las formas farmacéuticas proporcionen un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprendan una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 15 a aproximadamente 30  $\mu\text{g/mL}$  y un AUC de aproximadamente 45 a aproximadamente 75  $\mu\text{g h /mL}$ .

En algunas realizaciones, los métodos comprenden proporcionar formas farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, que proporcionan un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende un  $T_{\text{máx}}$  medio superior a aproximadamente 10 min. Por ejemplo, el perfil plasmático comprende un  $T_{\text{máx}}$  medio superior a aproximadamente 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1.5 horas o aproximadamente 2 horas. En realizaciones ilustrativas, el perfil plasmático comprende un  $T_{\text{máx}}$  medio de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, tal como de aproximadamente 1.6 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2.5 horas o aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar al paciente una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta e informar al paciente de que la forma farmacéutica está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad grave conocida o en pacientes que han presentado reacciones anafilácticas a beta-lactamas.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen proporcionar una forma farmacéutica que comprende ceftarolina o un profármaco

de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y proporcionar instrucciones sobre la administración de la forma farmacéutica.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen proporcionar una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y proporcionar instrucciones para preparar una solución que comprende la forma farmacéutica para la administración intravenosa o intramuscular. En realizaciones ilustrativas, los métodos comprenden proporcionar la forma farmacéutica como un polvo seco estéril en un vial y proporcionar instrucciones de constituir el vial con un diluyente para la administración intravenosa. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir constituir el vial con una cantidad especificada de diluyente, agitar suavemente hasta que el polvo se disuelva completamente, extraer un volumen especificado de la solución constituida y añadirlo a una bolsa de infusión que contiene hasta aproximadamente 250 mL de solución de infusión, y agitar suavemente para garantizar la mezcla completa del producto farmacéutico. Las soluciones de infusión incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico al 0.9% (solución salina normal), dextrosa al 5%, dextrosa al 2.5% y solución al 0.45% de cloruro de sodio y de Ringer con lactato. En realizaciones ilustrativas, las instrucciones pueden avisar además de que la solución constituida no se debe inyectar directamente.

En realizaciones ilustrativas, se pueden reconstituir aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) con aproximadamente 20 mL de diluyente y se pueden administrar por infusión durante aproximadamente 1 hora. En otras realizaciones, se pueden reconstituir aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) con aproximadamente 20 mL de diluyente y se pueden

administrar por infusión en aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, la solución reconstituida se puede dejar reposar durante aproximadamente una hora antes de transferirla y diluirla en la bolsa de infusión. En otras realizaciones, la ceftarolina o un

5 profármaco de esta se reconstituye en agua esterilizada para inyecciones y se administra inmediatamente. En realizaciones particulares, se puede reconstituir la ceftarolina o un profármaco de esta utilizando bolsas I.V. que contienen solución salina normal. Las bolsas I.V. se pueden almacenar a temperatura ambiente durante

10 hasta aproximadamente 6 horas o a 2-8 °C durante hasta aproximadamente 24 horas antes de la administración. En algunas realizaciones, puede que no sea recomendable congelar la solución constituida.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica se proporciona

15 en una bolsa congelada o una jeringa congelada precargada. En realizaciones ilustrativas, las bolsas congeladas pueden comprender de aproximadamente 1 mg/mL a 20 mg/mL de ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). En algunos ejemplos, la bolsa congelada puede comprender aproximadamente 2

20 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL, aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL, aproximadamente 11 mg/mL o aproximadamente 12 mg/mL de

25 ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). Además, las bolsas congeladas pueden comprender de aproximadamente 0.5 mg/mL a aproximadamente 20 mg/mL de L-arginina. En realizaciones ilustrativas, las bolas congeladas pueden comprender aproximadamente 0.5 mg/mL, aproximadamente 1

30 mg/mL, aproximadamente 2 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 5 mg/mL,

aproximadamente 6 mg/mL, aproximadamente 7 mg/mL,  
aproximadamente 8 mg/mL, aproximadamente 9 mg/mL o  
aproximadamente 10 mg/mL de L-arginina. En algunas realizaciones,  
las bolsas congeladas pueden tener un pH comprendido entre  
5 aproximadamente 4.5 y aproximadamente 7. En realizaciones  
ilustrativas, el pH puede estar comprendido entre aproximadamente  
5.5 y aproximadamente 7.

En realizaciones ilustrativas, la presente invención proporciona  
bolsas congeladas que comprenden composiciones que comprenden  
10 ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) que  
son sorprendente e inesperadamente estables. Por ejemplo, las  
composiciones pueden incluir formulaciones que comprenden  
ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y  
cloruro de sodio al 0.9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2.5%, solución  
15 al 0.45% de cloruro de sodio o de Ringer con lactato.

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden  
ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo)  
pueden incluir cloruro de sodio al 0.9% y ser sorprendente e  
inesperadamente estables, tal como demuestra el nivel de una o más  
20 impurezas o aductos. Por ejemplo, las impurezas totales puede que  
no superen aproximadamente un 5%. En otras realizaciones, las  
composiciones no pueden comprender más de aproximadamente un  
5% de U3, más de aproximadamente un 0.6% de U1 ni más de  
aproximadamente un 0.6% de U6. En realizaciones ilustrativas, las  
25 impurezas totales en bolsas congeladas pueden ser inferiores a un  
5%. En algunos ejemplos, las bolsas congeladas pueden comprender  
de aproximadamente un 0.05% a aproximadamente un 5% de  
impurezas totales. En realizaciones específicas, las bolsas  
congeladas pueden comprender de aproximadamente un 0.05% a  
30 aproximadamente un 5% de U3, de aproximadamente un 0.05% a

aproximadamente un 0.6% de U1 o de aproximadamente un 0.05% a  
aproximadamente un 0.6% de U6. Por ejemplo, las composiciones  
pueden comprender de aproximadamente un 0.05 % a  
aproximadamente un 5% de U3 después de almacenarlas a -20 °C  
5 durante 0-6 meses. En otras realizaciones, las composiciones  
pueden comprender de aproximadamente un 0.05 % a  
aproximadamente un 0.6% de U1 después de almacenarlas a -20 °C  
durante 0-6 meses. En otras realizaciones adicionales, las  
composiciones pueden comprender de aproximadamente un 0.05 % a  
10 aproximadamente un 0.6% de U6 después de almacenarlas a -20 °C  
durante 0-6 meses.

En realizaciones adicionales, se proporcionan instrucciones  
sobre la administración de la forma farmacéutica. Por ejemplo, se  
dan instrucciones a un sujeto de descongelar la bolsa congelada o la  
15 jeringa congelada antes de la administración. Además, se pueden  
dar instrucciones al sujeto de diluir la composición con un diluyente  
compatible antes de la administración.

En algunas realizaciones, el método comprende preparar una  
solución de ceftarolina o un profármaco de esta para la  
20 administración intramuscular. En realizaciones ilustrativas, la  
ceftarolina o un profármaco de esta se reconstituye con una cantidad  
especificada de diluyente y se agita suavemente hasta que el polvo  
se disuelva completamente. En realizaciones específicas, la solución  
reconstituida se administra por inyección intramuscular profunda en  
25 una masa muscular grande tal como los músculos de los glúteos o la  
parte lateral del muslo. En realizaciones ilustrativas, la solución  
intramuscular reconstituida se debe utilizar en un plazo de  
aproximadamente una hora desde su preparación. Por ejemplo, se  
pueden reconstituir aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un  
30 profármaco de esta utilizando aproximadamente 2 mL de diluyente y

se pueden utilizar para la administración intramuscular. En otras realizaciones ilustrativas, se pueden reconstituir aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta utilizando aproximadamente 2 mL de diluyente y se pueden utilizar para la  
5 administración intramuscular.

En realizaciones ilustrativas, los métodos incluyen proporcionar información que indique que la solución constituida que contiene ceftarolina o un profármaco de esta se debe inspeccionar visualmente para comprobar que no contenga materia particulada ni  
10 que exista decoloración antes de la administración. Se puede proporcionar más información que indique que las soluciones constituidas pueden ser de color amarillo o las soluciones de infusión pueden ser transparentes o de un color entre amarillo claro y oscuro. El color puede depender de la concentración y de los diluyentes  
15 utilizados. El color de las composiciones que comprenden ceftarolina o un profármaco de esta se puede oscurecer dependiendo de las condiciones de almacenamiento. En este tipo de realizaciones, la potencia del producto puede que no se vea afectada de forma adversa. Los diluyentes que se pueden utilizar para la administración  
20 intravenosa incluyen, pero no se limitan a, inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP (solución salina normal); inyección de dextrosa al 5%, USP; inyección de dextrosa al 2.5% y cloruro de sodio al 0.45%, USP; e inyección de Ringer con lactato, USP.

En realizaciones adicionales, los métodos pueden proporcionar  
25 instrucciones de no mezclar la ceftarolina o un profármaco de esta con soluciones que contengan otros fármacos.

En algunas realizaciones, se puede proporcionar información que indique que la ceftarolina o un profármaco de esta está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad grave conocida o  
30 en pacientes que han presentado reacciones anafilácticas a beta-

lactamas. En realizaciones adicionales, se puede informar al paciente de que se han observado reacciones (anafilácticas) de hipersensibilidad graves y ocasionalmente letales, y reacciones cutáneas graves en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, y que es más probable que tales reacciones se produzcan en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. En algunas realizaciones, puede ser necesario llevar a cabo una investigación para determinar si el sujeto que se desea tratar ha presentado alguna reacción de hipersensibilidad previa a carbapenemos, cefalosporinas, penicilinas u otros alérgenos antes de iniciar el tratamiento. En algunas realizaciones, se dan instrucciones al paciente de interrumpir el tratamiento con el fármaco si se produce una reacción alérgica.

En algunas realizaciones, se puede proporcionar información sobre eventos adversos. Por ejemplo, se puede proporcionar información que indique que las reacciones adversas más comunes que presentan aproximadamente un 4% o más de los pacientes son diarrea, náuseas y cefaleas.

En algunas realizaciones, los métodos para tratar infecciones bacterianas, p. ej., cSSSI y NBAC, incluyen proporcionar un producto farmacéutico que comprende una forma farmacéutica que comprende ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y material publicado. Por ejemplo, el producto farmacéutico puede ser un vial, una bolsa o una jeringa, con o sin material de embalaje. En realizaciones ilustrativas, el producto puede ser un vial que comprende aproximadamente 400 mg o aproximadamente 600 mg de polvo estéril que comprende ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo). El vial puede comprender cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. El material publicado puede contener información sobre la administración de la forma

farmacéutica. El material publicado puede ser un prospecto, volante, folleto o material de embalaje del producto para la forma farmacéutica tal como una bolsa o similar. En realizaciones ilustrativas, el material publicado contiene instrucciones de constituir un vial que contiene la forma farmacéutica con una cantidad especificada de diluyente (p. ej., 20 mL para la administración intravenosa y 2 mL para la intramuscular) y agitar suavemente hasta que el polvo se haya disuelto completamente. En realizaciones adicionales, el material contiene instrucciones de extraer un volumen especificado de la solución constituida y añadirlo a una bolsa de infusión que contiene un diluyente, tal como, 250 mL de cloruro de sodio al 0.9% (solución salina normal), dextrosa al 5%, dextrosa al 2.5% y solución al 0.45% de cloruro de sodio o de Ringer con lactato, agitando suavemente para garantizar la mezcla completa del producto farmacéutico. El material publicado puede avisar además de que la solución constituida no se debe inyectar directamente. En realizaciones ilustrativas, el material contiene instrucciones de reconstituir aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta con aproximadamente 20 mL de diluyente y de administrarlos por infusión durante aproximadamente 1 hora. En otras realizaciones ilustrativas, el material contiene instrucciones de reconstituir aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta con aproximadamente 20 mL de diluyente y de administrarlos por infusión durante aproximadamente 1 hora. En algunos ejemplos, el material contiene instrucciones de la posibilidad de reconstituir aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta utilizando aproximadamente 2 mL de diluyente y de usarlos para la administración intramuscular. En otras realizaciones ilustrativas, el material contiene instrucciones de la posibilidad de reconstituir aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta

utilizando aproximadamente 2 mL de diluyente y de usarlos para la administración intramuscular.

Para productos, tales como bolsas congeladas y jeringas precargadas, el material puede incluir instrucciones de descongelar la bolsa congelada o la jeringa congelada antes de la administración. En realizaciones adicionales, el material puede incluir instrucciones de diluir la composición con un diluyente compatible antes de la administración.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden proporcionar una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco de esta a un paciente que lo necesita e informar al paciente de que la forma farmacéutica está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad grave conocida o en pacientes que han presentado reacciones anafilácticas a beta-lactamas.

En realizaciones adicionales, se puede informar al paciente de que se han observado reacciones (anafilácticas) de hipersensibilidad graves y ocasionalmente letales, y reacciones cutáneas graves en pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, y que es más probable que tales reacciones se produzcan en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. En algunas realizaciones, puede ser necesario llevar a cabo una investigación para determinar si el sujeto que se desea tratar ha presentado alguna reacción de hipersensibilidad previa a carbapenemos, cefalosporinas, penicilinas y otros alérgenos antes de iniciar el tratamiento. En algunas realizaciones, se dan instrucciones al paciente de interrumpir el tratamiento con el fármaco si se produce una reacción alérgica.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden proporcionar una forma farmacéutica que comprende de

aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y proporcionar información sobre la interacción de la ceftarolina o profármaco de esta con otros agentes antimicrobianos. Por ejemplo, los métodos pueden comprender

5 informar de que no existe antagonismo entre la ceftarolina o un profármaco de esta y otros agentes antibacterianos de uso habitual. Los ejemplos de estos agentes antibacterianos incluyen, pero no se limitan a, vancomicina, linezolid, daptomicina, levofloxacino, azitromicina, amikacina, aztreonam, tigeciclina y meropenem. En

10 algunas realizaciones, los métodos pueden comprender proporcionar información sobre la existencia de sinergia entre la ceftarolina y otros agentes antimicrobianos. Por ejemplo, se puede proporcionar información de que existe sinergia comprobada entre la ceftarolina o un profármaco de esta y un agente antibacteriano o antimicrobiano,

15 p. ej., amikacina. Los ejemplos de otros agentes antibacterianos incluyen, pero no se limitan a, vancomicina, linezolid, daptomicina, levofloxacino, azitromicina, aztreonam, tigeciclina y meropenem.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente, por lo general, tienen

20 el significado habitual que les concederá un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor de un fármaco, el cual, al ser administrado a un individuo, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos

25 o químicos para producir un compuesto, que es una porción activa. Los profármacos adecuados de la ceftarolina incluyen, pero no se limitan a, derivados fosfonocefémicos tales como, p. ej., 7-[[2(Z)-etoxiimino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-[4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolitio]-3-cefem-4-carboxilato.

Se pueden formar solvatos de un compuesto cuando se incorpora una o más moléculas de solvente en la estructura cristalina reticulada de una molécula de ceftarolina o un profármaco de esta durante, por ejemplo, un proceso de cristalización. Los solvatos  
5 adecuados incluyen, p. ej., hidratos (monohidratos, sesquihidratos, dihidratos), solvatos con compuestos orgánicos (p. ej.,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) y combinaciones de estos.

El término "que consiste esencialmente en", tal como se utiliza en la presente para composiciones o formas farmacéuticas, se  
10 refiere a que la ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) es el único principio activo en las composiciones o formas farmacéuticas. Un "principio activo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un agente antimicrobiano o un agente antibacteriano o un agente que es eficaz para tratar una  
15 infección bacteriana.

El término "aproximadamente" quiere decir dentro de un intervalo de error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá, en parte, de cómo se mida o determine el valor, es decir, de las limitaciones del sistema de  
20 medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede referirse a dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, como es práctica habitual en la técnica. Como alternativa, "aproximadamente", en lo que respecta a las composiciones, puede referirse a más o menos un rango de hasta un 20%, preferentemente de hasta un 10% y más preferentemente de  
25 hasta un 5%. Como alternativa, particularmente en lo que respecta a sistemas o procesos biológicos, el término puede referirse a dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro del quintuple y más preferentemente dentro del doble de un valor. Cuando se describen valores particulares en la solicitud y en las  
30 reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, el término

"aproximadamente" se refiere a dentro de un rango de error aceptable para el valor particular. Por ejemplo, cuando se hace referencia a un periodo de tiempo, p. ej., horas, los presentes valores ( $\pm 20\%$ ) son más aplicables. Por lo tanto, 6 horas puede ser, 5 p. ej., 4.8 horas, 5.5 horas, 6.5 horas, 7.2 horas, así como también las 6 horas habituales.

Los términos "tratar", "tratamiento" y "para tratar" se refieren a uno o más de los siguientes: paliar o aliviar al menos un síntoma de un infección bacteriana en un sujeto; paliar o aliviar la intensidad y/o 10 la duración de una manifestación de una infección bacteriana experimentada por un sujeto; y detener, retrasar el inicio (es decir, el periodo previo a la manifestación clínica de una infección) y/o reducir el riesgo de desarrollar una infección bacteriana o de que esta produzca un empeoramiento.

15 El término "neumonía adquirida en la comunidad", tal como se utiliza en la presente, equivale al término "neumonía bacteriana adquirida en la comunidad" y se utilizan indistintamente.

El término "terapéuticamente eficaz" aplicado a una dosis o cantidad se refiere a una cantidad de un compuesto o composición 20 farmacéutica que es suficiente para producir una actividad deseada al administrarla a un mamífero que lo necesita. Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente para tratar una infección o enfermedad, es suficiente para conseguir dicho 25 tratamiento. La "cantidad eficaz" variará dependiendo del principio activo, el estado de la infección, enfermedad o afección que se ha de tratar y su gravedad, y la edad, el peso, el estado de salud y el grado de respuesta del mamífero que se ha de tratar.

EJEMPLOS

Estos ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y no se deben interpretar de ningún modo como limitantes del alcance de la invención, puesto que muchas variaciones y equivalencias que están incluidas en la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la presente memoria descriptiva.

EJEMPLO 1

El profármaco, ceftarolina fosamilo, se convierte rápidamente en ceftarolina bioactiva en plasma. Los parámetros farmacocinéticos medios de la ceftarolina en adultos con una función renal normal después de una única infusión y múltiples infusiones IV durante 60 minutos de 600 mg de ceftarolina fosamilo administradas cada 12 horas se resumen en la Tabla 1. La desviación estándar se muestra entre paréntesis. Las características farmacocinéticas fueron similares para la administración monodosis y multidosi.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos medios de ceftarolina IV en adultos

|                          | Monodosis de 600 mg administrada como una infusión durante 60 minutos | Multidosi de 600 mg administradas cada 12 horas como infusiones durante 60 minutos |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Parámetro                |                                                                       |                                                                                    |
| C <sub>máx</sub> (µg/mL) | 19.0 (0.71)                                                           | 21.3 (4.10)                                                                        |
| AUC (µg•h/mL)            | 56.8 (8.94)                                                           | 56.2 (8.90)                                                                        |
| *                        |                                                                       |                                                                                    |
| t <sub>1/2</sub> (h)     | 1.60 (0.38)                                                           | 2.66 (0.40)                                                                        |
| CL/Fm (L/h)              | 9.58 (1.85)                                                           | 9.60 (1.40)                                                                        |

\*AUC<sub>0-∞</sub> para la administración monodosis, AUC<sub>0-tau</sub> para la administración multidosi.

La  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de ceftarolina aumentaron aproximadamente en proporción a los incrementos de dosis dentro del rango de 50 a 1000 mg. No se observó ninguna acumulación apreciable de ceftarolina fosamilo o ceftarolina tras administrar múltiples infusiones IV de 600 mg cada 8 o 12 horas durante hasta 14 días en sujetos con una función renal normal. La unión de la ceftarolina a proteína plasmática humana fue baja (aproximadamente de un 20%) y solamente se redujo ligeramente al incrementar las concentraciones.

El profármaco, ceftarolina fosamilo, se convirtió rápidamente en ceftarolina bioactiva en el plasma y la conversión parecía haber sido mediada por una enzima fosfatasa. A continuación, se produjo la hidrólisis del anillo beta-lactámico de la ceftarolina para formar el metabolito M1 ceftarolina de anillo abierto microbiológicamente inactivo. La relación entre el AUC plasmática media de M1 ceftarolina y ceftarolina después de una única infusión IV de 600 mg de ceftarolina fosamilo en sujetos sanos fue de aproximadamente un 20-30%. En microsomas hepáticos humanos combinados, se observó un recambio metabólico bajo (< 12%) para la ceftarolina fosamilo y la ceftarolina. Estos estudios indican que es poco probable que las enzimas CYP450 hepáticas metabolicen significativamente ceftarolina fosamilo o ceftarolina.

La ceftarolina y sus metabolitos son eliminados fundamentalmente por los riñones. La semivida de eliminación terminal en plasma media de la ceftarolina en adultos sanos con una función renal normal fue de aproximadamente 2.5 horas.

Tras administrar una única dosis IV de 600 mg de ceftarolina fosamilo radiomarcada a hombres adultos sanos, se recuperó aproximadamente un 87% de radioactividad en la orina y un 6% en las heces. La mayor parte de la radioactividad (~90%) se recuperó en 48 horas. De la radioactividad recuperada en la orina,

aproximadamente un 64% se excretó como ceftarolina y  
aproximadamente un 2% como M1 ceftarolina.

#### Poblaciones especiales

Tras administrar una única dosis intravenosa de 600 mg de  
5 ceftarolina fosamilo, el AUC media de la ceftarolina en sujetos con  
una insuficiencia renal leve ( $50 \text{ mL/min} < \text{CrCl} \leq 80 \text{ mL/min}$ ) o  
moderada ( $30 \text{ mL/min} < \text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$ ) se incrementó un 19% y  
un 52%, respectivamente, en comparación con los valores medios de  
sujetos sanos con una función renal normal ( $\text{CrCl} > 80 \text{ mL/min}$ ). Tras  
10 administrar una única dosis intravenosa de 400 mg de ceftarolina  
fosamilo, el AUC media de la ceftarolina en sujetos con una  
insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$ ) se incrementó un 115%  
en comparación con los valores medios de sujetos sanos con una  
función renal normal.

15 Se administró una única dosis de 400 g de ceftarolina fosamilo  
a sujetos que padecían una enfermedad renal terminal (ERT) ya sea  
4 horas antes de la hemodiálisis (HD) o 1 hora después de esta. El  
AUC media de la ceftarolina después de la infusión antes y después  
de la HD se incrementó aproximadamente un 89% y un 167%,  
20 respectivamente, en comparación con los valores medios en sujetos  
sanos con una función renal normal. La recuperación media de  
ceftarolina en el dializado después de una sesión de HD de 4 horas  
fue 76.5 mg o un 21.6% de la dosis administrada.

Tras administrar una dosis intravenosa de 600 mg de  
25 ceftarolina fosamilo a sujetos sanos de edad avanzada ( $\geq 65$  años),  
el AUC media de la ceftarolina fue ligeramente superior ( $\sim 33\%$ ) que  
en adultos sanos jóvenes (18-45 años). No se detectó ninguna  
diferencia significativa entre la  $C_{\text{máx}}$  de los sujetos de edad avanzada  
y la de los jóvenes. La diferencia en el AUC se atribuyó a la  
30 reducción de la función renal en los sujetos de edad avanzada y no  
se consideró un hecho significativo desde un punto de vista clínico.

Las propiedades farmacocinéticas de la ceftarolina se evaluaron en pacientes adolescentes (edades de entre 12 y 17 años) con una función renal normal. Los valores medios de  $C_{\text{máx}}$  y el AUC para la ceftarolina observados en adolescentes que recibieron 8

5 mg/kg de ceftarolina fosamilo (o 600 mg para sujetos con un peso > 75 kg) fueron un 10% y un 23% inferiores a los valores observados en adultos tras administrar una dosis de 600 mg de ceftarolina fosamilo.

#### Sexo

10 En los estudios de fase I en sujetos sanos, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC para la ceftarolina fueron similares entre hombres y mujeres, aunque presentaron una tendencia a un ligero aumento de AUC (6-15%) y  $C_{\text{máx}}$  (17-22%) en mujeres. El análisis farmacocinético poblacional de los datos de los ensayos clínicos de fase I, II y III no identificó

15 incrementos significativos desde un punto de vista clínico tras la exposición a ceftarolina dependientes del sexo. No se necesita ajustar la dosis en función del sexo.

#### *Interacciones farmacológicas*

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos

20 sugieren que ni la ceftarolina fosamilo ni la ceftarolina inhiben las isoenzimas principales CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 del citocromo P450. Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también han demostrado que la ceftarolina fosamilo, la ceftarolina y

25 su metabolito de anillo abierto inactivo no son inductores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera que la ceftarolina fosamilo inhiba ni induzca la eliminación de los fármacos que son metabolizados por estas vías metabólicas de una forma relevante desde un punto de vista clínico.

30 El análisis FC poblacional exploratorio no identificó ningún aumento relevante desde un punto de vista clínico tras la exposición

a ceftarolina ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) en pacientes con cSSSI o NBAC que estaban tomando medicamentos concomitantes que son inhibidores, inductores y sustratos reconocidos del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, el presente ejemplo establece que la ceftarolina y

5 profármacos de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) son sorprendente e inesperadamente seguros y eficaces para tratar infecciones bacterianas incluidas la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y cSSSI.

### **EJEMPLO 2**

10 Se incorporaron un total de 1396 adultos con infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI) documentadas clínicamente en dos ensayos aleatorizados con enmascaramiento doble multicéntricos y multinacionales para comparar la administración intravenosa de 600 mg de ceftarolina fosamilo durante

15 1 hora cada 12 horas con vancomicina junto con aztreonam [1 g de vancomicina administrado por vía intravenosa durante 1 hora seguido de 1 g de aztreonam administrado por vía intravenosa durante 1 hora cada 12 horas]. Se incluyeron en los ensayos pacientes con cSSSI (celulitis profunda/extensa, absceso grave, infección de una herida

20 [quirúrgica o debida a un traumatismo], picaduras de insectos infectadas, quemaduras o úlceras, infecciones de las extremidades inferiores en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica). La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. No se permitió cambiar la medicación por medicación oral. La población por

25 intención de tratar modificada (ITM) incluía todos los pacientes que recibieron una cantidad cualquiera del fármaco de estudio de acuerdo con su grupo de tratamiento aleatorizado. La población evaluable clínicamente (EC) incluía pacientes de la población ITM que demostraron un cumplimiento suficiente del protocolo.

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés) en las poblaciones EC e ITM principales (Tabla 2). La ceftarolina no fue inferior a la vancomicina junto con aztreonam.

5 En un análisis por subgrupos (población EC), las tasas de curación clínica comparativas entre el grupo de ceftarolina y el grupo de vancomicina junto con aztreonam no se vieron afectadas por la edad, el sexo, la raza, la etnia ni el peso. Las tasas de curación clínica en TOC por patógeno en la población evaluable microbiológicamente

10 (EM) se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 2: Tasas de curación clínica en TOC de dos ensayos de fase III en cSSSI después de 5-14 días de terapia**

|                          | Ceftarolina<br>fosamilo<br>n/N (%) | Vancomicina/<br>aztreonam<br>n/N (%) | Diferencia<br>entre los<br>tratamientos<br>(IC bilateral<br>del 95%) |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Estudios</b>          |                                    |                                      |                                                                      |
| <b>integrados</b>        |                                    |                                      |                                                                      |
| EC                       | 559/610<br>(91.6)                  | 549/592 (92.7)                       | -1.1 (-4.2, 2.0)                                                     |
| ITM                      | 595/693<br>(85.9)                  | 586/685 (85.5)                       | 0.3 (-3.4, 4.0)                                                      |
| <b>Ensayo 1 de cSSSI</b> |                                    |                                      |                                                                      |
| EC                       | 288/316<br>(91.1)                  | 280/300 (93.3)                       | -2.2 (-6.6, 2.1)                                                     |
| ITM                      | 304/351<br>(86.6)                  | 297/347 (85.6)                       | 1.0 (-4.2, 6.2)                                                      |
| <b>Ensayo 2 de</b>       |                                    |                                      |                                                                      |

|       |         |                |                  |
|-------|---------|----------------|------------------|
| cSSSI |         |                |                  |
| EC    | 271/294 | 269/292 (92.1) | 0.1 (-4.4., 4.5) |
|       | (92.2)  |                |                  |
| ITM   | 291/342 | 289/338 (85.5) | -0.4 (-5.8, 5.0) |
|       | (85.1)  |                |                  |

Tabla 3: Tasas de curación clínica por patógeno infeccioso de pacientes evaluables microbiológicamente con cSSSI (datos de dos ensayos de fase III integrados)

|                                                          | Ceftarolina<br>fosamilo n/N<br>(%) | Vancomicina/aztre<br>onam<br>n/N (%) |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Grampositivo:                                            |                                    |                                      |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                             | 352/378 (93.1%)                    | 336/356 (94.4%)                      |
| MSSA (susceptible a la<br>metecilina)                    | 212/228 (93.0%)                    | 225/238 (94.5%)                      |
| MRSA (resistente a la<br>metecilina)                     | 142/152 (93.4%)                    | 115/122 (94.3%)                      |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                            | 56/56 (100%)                       | 56/58 (96.6%)                        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                          | 21/22 (95.5%)                      | 18/18 (100%)                         |
| <i>Streptococcus<br/>dysgalactiae</i>                    | 13/13 (100%)                       | 15/16 (93.8%)                        |
| grupo de <i>Streptococcus<br/>anginosus</i> <sup>a</sup> | 12/13 (92.3%)                      | 15/16 (93.8%)                        |
| Gramnegativo:                                            |                                    |                                      |
| <i>Escherichia coli</i>                                  | 20/21 (95.2%)                      | 19/21 (90.5%)                        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                             | 17/18 (94.4%)                      | 13/14 (92.9%)                        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                                | 10/12 (83.3%)                      | 6/6 (100%)                           |
| <i>Morganella morganii</i>                               | 11/12 (91.7%)                      | 5/6 (83.3%)                          |

<sup>a</sup> Incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*.

Se incorporaron un total de 1240 adultos a los que se les había diagnosticado neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC) en ensayos aleatorizados con enmascaramiento doble multicéntricos y multinacionales (Ensayos 1 y 2) para comparar la

5 ceftarolina fosamilo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 1 hora cada 12 horas) con ceftriaxona (1 g de ceftriaxona administrado por vía intravenosa durante 0.5 hora cada 24 horas). En ambos grupos de tratamiento del ensayo 1 de NBAC, se

10 administraron dos dosis de claritromicina (500 mg q12h) por vía oral como terapia adyuvante empezando el día 1 del estudio. No se utilizó ningún macrólido como terapia adyuvante en el ensayo 2 de NBAC. Se incluyeron pacientes en los que se detectó uno o más infiltrados pulmonares progresivos o nuevos en una radiografía de tórax y que presentaban signos y síntomas clínicos que concordaban con NBAC,

15 los cuales necesitaron ser hospitalizados y sometidos a terapia IV. La duración del tratamiento fue de 5 a 7 días. No se permitió cambiar la medicación por medicación oral. La población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia (ITME) incluía todos los pacientes que recibieron una cantidad cualquiera del fármaco de

20 estudio de acuerdo con su grupo de tratamiento aleatorizado y pertenecían a la clase de riesgo III o IV de PORT (siglas en inglés del equipo de investigación de los resultados de la neumonía). La población evaluable clínicamente (EC) incluía pacientes de la población ITME que demostraron un cumplimiento suficiente del

25 protocolo.

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC) en las poblaciones EC e ITME principales (Tabla 4). En un análisis por subgrupos (población EC), las tasas de curación clínica comparativas

30 entre el grupo de ceftarolina y el grupo de ceftriaxona no se vieron afectadas por la edad, el sexo, la raza, la etnia ni el peso. Las tasas

de curación clínica en TOC por patógeno en la población evaluable microbiológicamente (EM) se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 4: Tasas de curación clínica en TOC de dos ensayos de fase III en NBAC después de 5 a 7 días de terapia**

|                    | Ceftarolina     |                    | Diferencia entre  |
|--------------------|-----------------|--------------------|-------------------|
|                    | fosamilo        | Ceftriaxona        | los tratamientos  |
|                    | n/N (%)         | n/N (%)            | (IC bilateral del |
|                    |                 |                    | 95%)              |
| <b>Estudios</b>    |                 |                    |                   |
| <b>integrados</b>  |                 |                    |                   |
| EC                 | 387/459 (84.3%) | 349/449<br>(77.7%) | 6.7 (1.6, 11.8)   |
| ITME               | 479/580 (82.6%) | 439/573<br>(76.6%) | 6.0 (1.4, 10.7)   |
| <b>Ensayo 1 de</b> |                 |                    |                   |
| <b>NBAC</b>        |                 |                    |                   |
| EC                 | 194/224 (86.6%) | 183/234<br>(78.2%) | 8.4 (1.4, 15.4)   |
| ITME               | 244/291 (83.8%) | 233/300<br>(77.7%) | 6.2 (-0.2, 12.6)  |
| <b>Ensayo 2 de</b> |                 |                    |                   |
| <b>NBAC</b>        |                 |                    |                   |
| EC                 | 193/235 (82.1%) | 166/215<br>(77.2%) | 4.9 (-2.5, 12.5)  |
| ITME               | 235/289 (81.3%) | 206/273<br>(75.5%) | 5.9 (-1.0, 12.7)  |

Tabla 5: Tasas de curación clínica por patógeno infeccioso de pacientes evaluables microbiológicamente con NBAC (datos de dos ensayos clínicos de fase III integrados)

|                                   | Ceftarolina   |               |
|-----------------------------------|---------------|---------------|
|                                   | fosamilo      | Ceftriaxona   |
|                                   | n/N (%)       | n/N (%)       |
| <b>Grampositivo:</b>              |               |               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | 54/63 (85.7%) | 41/59 (69.5%) |
| MDRSP (multirresistente           |               |               |
| a)                                | 4/4 (100%)    | 1/4 (25.0%)   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 18/25 (72.0%) | 15/27 (55.6%) |
| MSSA (susceptible a la            |               |               |
| metecilina)                       | 18/25 (72.0%) | 14/25 (56.0%) |
| <b>Gramnegativo:</b>              |               |               |
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | 15/18 (83.3%) | 17/20 (85.0%) |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 16/16 (100%)  | 15/17 (88.2%) |
| <i>Escherichia coli</i>           | 10/12 (83.3%) | 9/12 (75.0%)  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | 13/13 (100%)  | 10/12 (83.3%) |

<sup>a</sup> Las cepas aisladas MDRSP son cepas de *S. pneumoniae* resistentes a al menos dos o más de las siguientes clases de agentes antibacterianos: penicilinas, macrólidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloramfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y

5 cefalosporinas de segunda generación.

**EJEMPLO 4**

Se llevó a cabo un estudio comparativo de fase III aleatorizado con enmascaramiento doble multicéntrico para evaluar la seguridad y

10 la eficacia de la ceftarolina en comparación con la ceftriaxona en el tratamiento de adultos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

El principal objetivo del estudio era determinar que la tasa de curación clínica para la ceftarolina no era inferior a la de la ceftriaxona en una prueba de curación (TOC) en la población evaluable clínicamente (EC) y la población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia (ITME) en adultos con NAC. El

5 objetivo secundario del estudio era evaluar los siguientes parámetros: la respuesta clínica al final del tratamiento (FT); la tasa registrada microbiológicamente favorable en TOC; la tasa de éxito global (clínico y radiográfico) en TOC; la respuesta clínica y

10 microbiológica por patógeno en TOC; recaída clínica en una revisión posterior (RP); reinfección/recidiva microbiológica en RP; y seguridad.

Se aleatorizaron 317 sujetos para el tratamiento con ceftarolina y 310 sujetos para el tratamiento con ceftriaxona (población por

15 intención de tratar [IT]). La población de seguridad o por intención de tratar modificada (ITM) tratada con ceftarolina estaba compuesta por 315 sujetos y la tratada con ceftriaxona estaba compuesta por 307 sujetos.

Se analizaron las siguientes poblaciones para determinar la

20 eficacia:

la población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia (ITME): 289 (ceftarolina) y 273 (ceftriaxona);

la población evaluable clínicamente (EC); 235 (ceftarolina) y 215 (ceftriaxona);

25 la población por intención de tratar modificada microbiológica (ITMm): 99 (ceftarolina) y 102 (ceftriaxona);

la población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia microbiológica (ITME<sub>m</sub>): 90 (ceftarolina) y 88 (ceftriaxona); y

la población evaluable microbiológicamente (EM): 85

30 (ceftarolina) y 76 (ceftriaxona).

Los criterios para la inclusión eran:

1. Hombres y mujeres mayores de años.

2. Sujetos con neumonía adquirida en la comunidad que cumplieran los siguientes criterios:

I. Neumonía confirmada mediante una radiografía (uno o más  
5 infiltrados pulmonares progresivos o nuevos en una radiografía de tórax [RT] o un escáner mediante tomografía computarizada de tórax [TT] consecuente con la neumonía bacteriana); y

II. Enfermedad aguda (duración  $\leq 7$  días) con al menos tres de los siguientes signos o síntomas clínicos que concuerdan con una  
10 infección del aparato respiratorio inferior: la aparición o el incremento de la tos; esputo purulento o cambio en el carácter del esputo; resultados de la auscultación que concuerdan con la neumonía (p. ej., crepitantes, egofonía, pruebas de consolidación); disnea, taquipnea, o hipoxemia (saturación de  $O_2 < 90\%$  en aire  
15 ambiental o  $pO_2 < 60$  mmHg); fiebre con una temperatura oral superior a  $38^\circ C$  (temperatura rectal o timpánica  $> 38.5^\circ C$ ) o hipotermia ( $< 35^\circ C$ ); recuento de leucocitos (RL) superior a 10 000 células/mm<sup>3</sup> o inferior a 4500 células/mm<sup>3</sup>; y más de un 15% de neutrófilos inmaduros (bandas) independientemente del recuento RL;  
20 y

III. Un puntaje PORT superior a 70 y menor o igual a 130 (es decir, clase de riesgo III o IV de PORT).

3. El sujeto inicialmente necesitaba ser hospitalizado, o tratado en una sala de emergencias o un centro de urgencias, debido al tipo  
25 de atención requerida.

4. La infección del sujeto debía ser tratada inicialmente con antimicrobianos IV.

5. Las mujeres en edad fértil y las pacientes posmenopáusicas desde hace menos de dos años aceptaron y se comprometieron a  
30 utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia (es decir, preservativos con espermicida, anticonceptivos orales combinados,

implantes, inyecciones, dispositivos intrauterinos permanentes, abstinencia sexual o su pareja se había sometido a una vasectomía) mientras participaban en este estudio.

6. Los sujetos proporcionaron un consentimiento informado y  
5 demostraron su disposición y capacidad para cumplir todos los procedimientos del estudio.

Se emplearon los siguientes criterios para la exclusión:

1. Un puntaje PORT menor o igual a 70 (clase de riesgo I o II de PORT), puntaje PORT superior a 130 (clase de riesgo V de  
10 PORT) o necesitaban ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos.

2. NAC adecuada para el tratamiento ambulatorio con un agente antimicrobiano oral.

3. Confirmación o sospecha de infecciones del aparato  
15 respiratorio atribuibles a fuentes que no sean patógenos bacterianos adquiridos en la comunidad (p. ej., neumonía asociada a ventiladores; neumonía adquirida en el hospital; neumonía por aspiración visible/grave; sospecha de infección vírica, fúngica o micobacteriana del pulmón).

20 4. Causas no infecciosas de infiltrados pulmonares (p. ej., embolismo pulmonar, neumonitis química por aspiración, hipersensibilidad, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva).

5. Empiema pleural (sin incluir efusiones paraneumónicas no purulentas).

25 6. Infección documentada microbiológicamente con un patógeno que se sabe que es resistente a la ceftriaxona, o un contexto epidemiológico o clínico que sugiere que existe una alta probabilidad de que se trate de un patógeno bacteriano "típico" resistente a la ceftriaxona (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*,  
30 *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [MRSA]). Indicios epidemiológicos de una infección por MRSA potencial que incluía la

residencia en un geriátrico o centro de asistencia especializada, existencia de un brote de infección por MRSA local en curso, colonización cutánea conocida con MRSA, infección reciente de la piel o de estructuras cutáneas debidas a MRSA, uso de fármacos intravenosos y gripe concomitante. Se debían excluir los sujetos con factores de riesgo de una infección por MRSA con predominancia de cocos grampositivos en clústeres en tinción de Gram del esputo.

7. Confirmación o sospecha de infección por un organismo atípico (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) basada en el contexto epidemiológico, o confirmación de infección por *Legionella pneumophila* mediante la prueba de detección de antígeno en orina al inicio.

8. Tratamiento previo con un antimicrobiano para tratar la NAC en las 96 horas anteriores a la aleatorización.

Se aplicaron las siguientes excepciones: Puede que los sujetos hayan sido aptos a pesar de que se hubieran sometido a una terapia antimicrobiana previa si cumplían las siguientes condiciones: una única dosis de un antibiótico de acción corta intravenoso u oral para tratar la NAC o las dos siguientes condiciones: pruebas clínicas irrefutables de falla del tratamiento (p. ej., signos o síntomas de empeoramiento) al menos 48 horas después de la terapia antimicrobiana sistémica previa y el aislamiento de un organismo resistente a la terapia antimicrobiana sistémica previa.

9. Falla de la ceftriaxona (u otra cefalosporina de tercera generación) como terapia para este episodio de NAC o aislamiento previo de un organismo asociados con este episodio de NAC y resistente a la ceftriaxona *in vitro*.

10. Antecedentes de hipersensibilidad o reacción alérgica a cualquier antimicrobiano  $\beta$ -lactámico.

11. Episodios actuales o previos de un trastorno epiléptico o convulsiones. Excepciones: convulsión febril debidamente documentada en la infancia.

12. Necesidad de terapia antifúngica sistémica o antimicrobiana concomitante por cualquier motivo. Excepciones: Terapia antifúngica o antimicrobiana tópica, una única dosis oral de cualquier antifúngico para tratar la candidiasis vaginal.

13. Enfermedad pulmonar neoplásica, fibrosis quística, enfermedad progresiva terminal, trastorno neurológico crónico que impide la depuración de las secreciones pulmonares o una esperanza de vida menor o igual a 3 meses.

14. Administración de probenecid los 3 días anteriores al inicio del tratamiento con el fármaco de estudio o necesidad de terapia concomitante con probenecid.

15. 15. Infecciones o afecciones que necesitaban corticosteroides sistémicos concomitantes. Excepciones: La dosis de corticosteroides equivalente era menor de 40 mg de prednisona al día.

16. Insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$ ) estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault.

17. Pruebas evidentes de una enfermedad hepática, hematológica o inmunitaria significativa determinada por: hepatitis vírica aguda conocida; un nivel de aspartato-aminotransferasa (AST) o alanina-aminotransferasa (ALT) superior a 10 veces el límite superior normal o bilirrubina total superior al triple del límite superior normal; manifestaciones de una enfermedad hepática terminal, tal como ascitis o encefalopatía hepática; neutropenia, definida como menos de  $500 \text{ neutrófilos/mm}^3$ , actual o anticipada; trombocitopenia con un recuento de plaquetas inferior a  $60\,000 \text{ células/mm}^3$ ; infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana y, ya sea un recuento de CD4 menor o igual a  $200 \text{ células/mm}^3$  en la

última medida, o el diagnóstico de otra enfermedad actual indicadora del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

18. Pruebas evidentes de una enfermedad potencialmente letal actual o inminente incluidas, pero sin limitarse a, insuficiencia  
5 respiratoria, insuficiencia cardíaca aguda, shock, síndrome coronario agudo, arritmias inestables, emergencia hipertensiva, insuficiencia hepática aguda, hemorragia gastrointestinal activa, anomalías metabólicas marcadas (p. ej., cetoacidosis diabética) o accidentes cerebrovasculares agudos.

10 19. Residencia en un geriátrico o centro de asistencia especializada que proporcionaba supervisión médica las 24 horas del día (sin incluir centros de residencia extendida para ancianos ambulatorios) u hospitalización los 14 días previos al inicio de los síntomas (es decir, neumonía asociada con la atención sanitaria).

15 20. Mujeres embarazadas o lactantes.

21. Participación en un estudio que implicaba la administración de un agente o dispositivo objeto de investigación los 30 días previos a la aleatorización en este estudio o participación previa en el estudio actual.

20 22. Participación previa en un estudio de ceftarolina.

23. Incapacidad o indisposición a cumplir las restricciones y los procedimientos específicos del estudio.

25 24. Cualquier condición que, en opinión del investigador, pudiera comprometer la seguridad del sujeto o la calidad de los datos.

*Fármaco de estudio:* Se administró ceftarolina fosamilo en dos infusiones intravenosas y consecutivas de 300 mg (IV) durante 30 minutos, cada 12 horas (q12h). La dosis de 600 mg de ceftarolina fosamilo administrada por infusión durante 60 minutos se dividió en  
30 dos infusiones para mantener el enmascaramiento. Para sujetos con insuficiencia renal moderada ( $30 \text{ mL/min} < \text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$ ),

estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault, el personal farmacéutico o el personal del estudio que sabía qué tratamiento se estaba administrando podía ajustar la dosis de ceftarolina fosamilo en dos infusiones consecutivas de 200 mg y ajustar la dosis a dos

- 5 infusiones de 300 mg una vez que la función renal hubiera mejorado (CrCl > 50 mL/min). La duración del tratamiento fue de 5-7 días.

*Fármaco de referencia:* Se administró ceftriaxona como una infusión IV de 1 g durante 30 minutos seguida de una infusión IV de placebo salino durante 30 minutos, cada 24 horas (q24h). Doce

10 horas después de cada dosis de ceftriaxona y placebo salino (es decir, entre dosis de ceftriaxona), los sujetos recibieron dos infusiones consecutivas de placebo salino, cada una administrada durante 30 minutos cada 24 horas para mantener el enmascaramiento.

- 15 Se emplearon los siguientes criterios para la evaluación: Las medidas de los resultados de eficacia principales fueron la tasa de curación clínica por sujeto en la prueba de curación (TOC) en las poblaciones EC e ITME. Los sujetos se consideraron curados desde un punto de vista clínico en TOC si se obtuvo la resolución total de
- 20 todos los signos y síntomas de la infección de referencia, o una mejora de la infección tal como que no fuera necesario administrar más tratamiento antimicrobiano.

Las medidas de los resultados de eficacia secundarios fueron:

- Tasa de curación clínica por sujeto al FT en las poblaciones
- 25 ITME y EC;

Tasa de resultado microbiológico favorable por sujeto (erradicación o supuesta erradicación) en TOC en las poblaciones ITMm, ITME<sub>m</sub> y EM;

- Tasa de éxito global (clínico y radiográfico combinados) en
- 30 TOC en las poblaciones ITME y EC;

Tasa de curación clínica por patógeno y tasa de resultado microbiológico favorable en TOC en las poblaciones ITME y EM;

Tasa de recaída por sujeto en RP en el subgrupo de sujetos en las poblaciones EC e ITME curados desde un punto de vista clínico en TOC; y

Tasa de reinfección o recidiva por sujeto en RP en el subgrupo de sujetos en las poblaciones ITME y EM con un resultado clínico o microbiológico favorable (erradicación o supuesta erradicación) en TOC.

Se incluyeron en el análisis de seguridad todos los sujetos que habían recibido una cantidad cualquiera del fármaco de estudio. Las medidas de seguridad incluyeron el monitoreo para detectar eventos adversos (EA) hasta TOC y eventos adversos graves (EAG) en RP; el registro de constantes vitales, exploración física, electrocardiograma (ECG) y resultados obtenidos en el laboratorio clínico (química clínica, hematología y análisis de orina) en momentos preespecificados a lo largo del estudio.

Se intentaron obtener muestras farmacocinéticas (FC) de aproximadamente 120-140 sujetos tratados con ceftarolina o ceftriaxona el día 3 del estudio. Se recogieron muestras FC tanto para el grupo tratado con ceftarolina y como para el grupo tratado con ceftriaxona con el fin de mantener el enmascaramiento, pero solamente se analizaron las muestras FC de los sujetos del grupo tratado con ceftarolina (utilizando un ensayo validado) en un laboratorio bioanalítico central sin enmascaramiento.

El principal objetivo de este estudio era determinar que la tasa de curación clínica para la ceftarolina no era inferior a la de la ceftriaxona en TOC en las poblaciones EC e ITME en adultos con NAC.

Había siete poblaciones de estudio, seis de las cuales se analizaron estadísticamente.

1. La población por intención de tratar (IT) incluía todos los sujetos aleatorizados y no se analizó.

2. La población ITM incluía todos los sujetos aleatorizados que recibieron una cantidad cualquiera del fármaco de estudio.

5        3. La población ITME consistía en todos los sujetos de la población ITM en la clase de riesgo III o IV de PORT.

4. La población ITMm consistía en todos los sujetos de la población ITM que cumplían los criterios de enfermedad mínimos para NAC y que presentaban al menos un organismo bacteriano  
10 típico consecuente con un patógeno de NAC identificado en una muestra microbiológica adecuada (p. ej., sangre, esputo, líquido pleural). Los sujetos con *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydomphila pneumoniae* como único patógeno causante de infección y todos los sujetos con infección por *L. pneumophila* fueron excluidos de la  
15 población ITMm.

5. La población ITMEm consistía en sujetos de la población ITMm pero excluía los sujetos en la clase de riesgo II de PORT.

6. La población EC consistía en todos los sujetos de la población ITME que cumplían todos los criterios de evaluabilidad y  
20 para los que se disponía de suficiente información referentes a la NAC con el fin de determinar la respuesta del sujeto (es decir, el sujeto no tenía una respuesta indeterminada).

7. La población EM fue un subgrupo de las poblaciones EC e ITMEm, e incluía cada sujeto en la población EC que también  
25 presentaba al menos un patógeno bacteriano "típico" aislado de una muestra microbiológica adecuada.

Se calculó un intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% para la diferencia observada en la medida de los resultados primarios (tasa de curación clínica) entre el grupo tratado con ceftarolina y el  
30 grupo tratado con ceftriaxona para aquellos sujetos con clase de

riesgo III o IV de PORT. Se concluyó que no existía inferioridad si el límite inferior del IC del 95% era superior a –10%.

Asumiendo una estimación puntual para la tasa de curación clínica en la población EC del 90% en el grupo tratado con ceftriaxona y del 90% en el grupo tratado con ceftarolina, un margen de no inferioridad del 10%, una potencia del 90% y una tasa de no evaluabilidad del 25%, y que se incorporaron aproximadamente 76 sujetos en la clase de riesgo II de PORT, se requirió un tamaño de muestra total de 626 sujetos (313 sujetos en cada grupo de tratamiento).

Los resultados de eficacia secundarios se analizaron determinando los IC bilaterales del 95% para la diferencia observada en las tasas de respuesta entre el grupo tratado con ceftarolina y el grupo tratado con ceftriaxona para los sujetos en la clase de riesgo III y IV de PORT.

Tabla 6: Distribución de la población

| Disposición                                                   | Población | Ceftarolina | Ceftriaxona | Total |
|---------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------|
| Por población                                                 |           |             |             |       |
| Aleatorizada                                                  | IT        | 317         | 310         | 627   |
| Fármaco de estudio recibido                                   | ITM       | 315         | 307         | 622   |
| III o IV de PORT                                              | ITME      | 289         | 273         | 562   |
| Con evaluación del resultado clínico                          | EC        | 235         | 215         | 450   |
| Con patógeno de referencia                                    | ITMEm     | 90          | 88          | 178   |
| Con patógeno de referencia y evaluación del resultado clínico | EM        | 85          | 76          | 161   |

|                                                  |      |            |            |               |
|--------------------------------------------------|------|------------|------------|---------------|
| Por retirada                                     | ITME | 289        | 273        | 562           |
| Estudio completo                                 |      | 259 (89.6) | 248 (90.8) | 507<br>(90.2) |
| Retirada del estudio                             |      | 30 (10.4)  | 25 (9.2)   | 55<br>(9.8)   |
| Razón para la<br>retirada temprana               |      |            |            |               |
| Evento adverso                                   |      | 8 (2.8)    | 7 (2.6)    | 15<br>(2.7)   |
| Incumplimiento del<br>tratamiento de<br>estudio  |      | 0          | 1 (0.4)    | 1<br>(0.2)    |
| Por petición del<br>promotor/investigador        |      | 1 (0.3)    | 1 (0.4)    | 2<br>(0.4)    |
| Consentimiento de<br>retirada                    |      | 4 (1.4)    | 8 (2.9)    | 12<br>(2.1)   |
| Pérdida de contacto<br>durante el<br>seguimiento |      | 16 (5.5)   | 8 (2.9)    | 24<br>(4.3)   |
| Otros                                            |      | 1 (0.3)    | 0          | 1<br>(0.2)    |

Características demográficas: En la población ITME, los sujetos eran predominantemente hombres (62%), no hispanos (84%), de raza blanca (96%) y tenían una media de edad de

5    aproximadamente 61 años. La mayoría de los sujetos tuvieron un puntaje PORT de III (el 59% en el grupo tratado con ceftarolina y el 63% en el grupo tratado con ceftriaxona). El número de sujetos con un historial médico relevante fue del 51% en el grupo tratado con ceftarolina y del 44% en el grupo tratado con ceftriaxona. El historial

médico relevante más común fue de enfermedad pulmonar estructural (el 33% en el grupo tratado con ceftarolina y el 32% en el grupo tratado con ceftriaxona).

Los grupos de tratamiento estaban compensados en lo que respecta a los organismos patógenos identificados en cultivos respiratorios y de sangre, o pruebas de detección de antígenos en orina. Los patógenos más comunes fueron *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Los patógenos gramnegativos más comunes fueron *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae* y *Klebsiella pneumoniae*. La incidencia de bacteriemia fue similar entre los dos grupos de tratamiento (el 5.2% para la ceftarolina y el 4.0% para la ceftriaxona).

Las características demográficas y de referencia en la población EC fueron similares a las de la población ITME.

Tabla 7: Resultados de eficacia

|                                                                                                         |                      |                      |                         |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Éxito clínico en la visita TOC — No inferioridad (poblaciones EC e ITME)                                |                      |                      |                         |                         |
| Población                                                                                               | Ceftarolina<br>n (%) | Ceftriaxona<br>n (%) | Diferencia <sup>a</sup> | IC del 95% <sup>b</sup> |
| EC, N                                                                                                   | 235                  | 215                  |                         |                         |
|                                                                                                         | 193 (82.1)           | 166 (77.2)           | 4.9                     | (-2.5, 12.5)            |
| ITME, N                                                                                                 | 289                  | 273                  |                         |                         |
|                                                                                                         | 235 (81.3)           | 206 (75.5)           | 5.9                     | (-1.0, 12.7)            |
| Resultado microbiológico favorable <sup>d</sup> en la visita TOC (poblaciones EM e ITME <sub>EM</sub> ) |                      |                      |                         |                         |
| EM, N                                                                                                   | 85                   | 76                   |                         |                         |
|                                                                                                         | 72 (84.7)            | 63 (82.9)            | 1.8                     | (-9.7, 13.7)            |

|                                                                              |                      |                      |                         |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| ITMEm, N                                                                     | 90                   | 88                   |                         |                         |
|                                                                              | 74 (82.2)            | 72 (81.8)            | 0.4                     | (-11.1, 11.9)           |
| Tasas de curación clínica por sujeto en la visita FT (poblaciones EC e ITME) |                      |                      |                         |                         |
| Población                                                                    | Ceftarolina<br>n (%) | Ceftriaxona<br>n (%) | Diferencia <sup>a</sup> | IC del 95% <sup>b</sup> |
| EC, N                                                                        | 235                  | 215                  |                         |                         |
|                                                                              | 202 (86.0)           | 172 (80.0)           | 6.0                     | (-1.0, 13.0)            |
| ITME, N                                                                      | 289                  | 273                  |                         |                         |
|                                                                              | 249 (86.2)           | 215 (78.8)           | 7.4                     | (1.1, 13.8)             |

Abreviaturas: EC = evaluable clínicamente; FT = final del tratamiento; EM = evaluable microbiológicamente; IC = intervalo de confianza; ITM = por intención de tratar modificada; ITMEm = por intención de tratar modificada microbiológica con puntaje PORT de 5 III o IV.

a Diferencia = el % de pacientes curados en el grupo tratado con ceftarolina menos el % de pacientes curados en el grupo tratado con ceftriaxona.

b Se calcularon los IC utilizando el método de Miettinen y Nurminen sin ajuste.

c Las respuestas favorables incluían la erradicación y la presunta erradicación.

Los datos proporcionados en la Tabla 7 establecen que la ceftarolina y los profármacos de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) son sorprendente e inesperadamente eficaces para tratar la neumonía adquirida en la comunidad.

**Tabla 8: Tasas de curación clínica y resultado microbiológico favorable por patógeno de referencia**

|                                                                                      |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno de referencia (población EM) |                  |                  |
| Patógeno                                                                             | Ceftarolina (N=) | Ceftriaxona (N=) |
| <i>S. pneumoniae</i>                                                                 | 33/39 (84.6)     | 23/32 (71.9)     |
| MDRSP                                                                                | 2/2 (100.0)      | 1/4 (25.0)       |
| <i>S. aureus</i>                                                                     | 10/15 (66.7)     | 8/15 (53.3)      |
| <i>H. influenzae</i>                                                                 | 13/15 (86.7)     | 11/12 (91.7)     |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                                             | 9/9 (100.0)      | 6/7 (85.7)       |
| <i>K. pneumoniae</i>                                                                 | 6/6 (100.0)      | 7/8 (87.5)       |
| Resultado microbiológico favorable en TOC por patógeno de referencia (EM)            |                  |                  |
| Patógeno                                                                             | Ceftarolina (N=) | Ceftriaxona (N=) |
| <i>S. pneumoniae</i>                                                                 | 35/39 (89.7)     | 25/32 (78.1)     |
| MDRSP                                                                                | 2/2 (100.0)      | 2/4 (50.0)       |
| <i>S. aureus</i>                                                                     | 11/15 (73.3)     | 11/15 (73.3)     |
| <i>H. influenzae</i>                                                                 | 13/15 (86.7)     | 11/12 (91.7)     |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                                             | 9/9 (100.0)      | 7/7 (100.0)      |
| <i>K. pneumoniae</i>                                                                 | 6/6 (100.0)      | 7/8 (87.5)       |

Los datos proporcionados en la Tabla 8 establecen que la ceftarolina y los profármacos de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) son sorprendente e inesperadamente eficaces para tratar la neumonía adquirida en la comunidad.

Se observó un mayor porcentaje de sujetos en el grupo de tratamiento con ceftarolina que experimentaron eventos adversos durante el tratamiento (EADT) (el 53.7% para la ceftarolina y el 47.2% para la ceftriaxona), pero se observaron porcentajes similares de sujetos que experimentaron algún EADT relacionado con el fármaco de estudio (el 12.4% para la ceftarolina y el 13.7% para la ceftriaxona) en los dos grupos de tratamiento. La incidencia de sujetos con algún EAG también fue similar en los dos grupos de

- tratamiento (el 13.0% para la ceftarolina y el 12.7% para la ceftriaxona), al igual que la incidencia de sujetos con EADT que produjeron la interrupción temprana de la administración del fármaco de estudio (el 0.6% para la ceftarolina y el 1.3% para la ceftriaxona).
- 5 La incidencia de mortalidad fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (el 2.9% para la ceftarolina y el 2.0% para la ceftriaxona). Los EADT más comunes (que presentaron el 2% o más de los pacientes) en ambos grupos de tratamiento se muestran a continuación. Incidencia de eventos adversos observados  $\geq 2\%$  de
- 10 los sujetos en cualquier grupo de tratamiento: Población de seguridad:

Tabla 9: Eventos adversos

| Evento adverso<br>(término preferido por el MedDRA) | Número (%) de sujetos |                      |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|
|                                                     | Ceftarolina (N =315)  | Ceftriaxona (N =307) |
| Algún EA                                            | 169 (53.7)            | 145 (47.2)           |
| Diarrea                                             | 12 (3.8)              | 9 (2.9)              |
| Náuseas                                             | 6 ( 1.9)              | 6 (2.0)              |
| Neumonía                                            | 8 (2.5)               | 4 (1.3)              |
| Hipopotasemia                                       | 10 (3.2)              | 5 (1.6)              |
| Cefaleas                                            | 11 (3.5)              | 5 (1.6)              |
| Insomnio                                            | 10 (3.2)              | 8 (2.6)              |
| EPOC                                                | 8 (2.5)               | 5 (1.6)              |
| Derrame pleural                                     | 4 (1.3)               | 7 (2.3)              |
| Flebitis                                            | 10 (3.2)              | 8 (2.6)              |
| Hipertensión                                        | 8 (2.5)               | 8 (2.6)              |

a “Algún EA” incluye sujetos que observaron al menos un evento adverso.

No hubo ningún EADT con incidencias en los dos grupos de tratamiento que difirieran en un 2% o más.

Los EADT relacionados con el fármaco de estudio que  
5 presentaron un 1.0% o más de los sujetos en los grupos de  
tratamiento fueron diarrea (el 1.9% para la ceftarolina y el 2.0% para  
la ceftriaxona), náuseas (el 0.6% para la ceftarolina y el 1.6% para la  
ceftriaxona), incremento de la creatinina-fosfocinasa en sangre (el  
1.3% para la ceftarolina y el 0.7% para la ceftriaxona), incremento de  
10 la alanina- aminotransferasa (el 0.3% para la ceftarolina y el 1.0%  
para la ceftriaxona), cefaleas (el 0.6% para la ceftarolina y el 1.0%  
para la ceftriaxona) y flebitis (el 2.9% para la ceftarolina y el 1.6%  
para la ceftriaxona).

Los EADT que no fueron más que leves (el 28.9% para la  
15 ceftarolina y el 19.9% para la ceftriaxona) fueron más frecuentes en  
el grupo de tratamiento con ceftarolina. Los EADT que no fueron más  
que moderados (el 18.4% para la ceftarolina y el 19.9% para la  
ceftriaxona) o graves fueron experimentados por porcentajes  
similares de sujetos en ambos grupos de tratamiento (el 6.3% para la  
20 ceftarolina y el 7.5% para la ceftriaxona).

Dos sujetos (1 para la ceftarolina y 1 para la ceftriaxona)  
presentaron EAG que se consideró que estaban posible o  
probablemente relacionados con el fármaco de estudio (convulsión  
para el sujeto del grupo tratado con ceftarolina e incremento de  
25 enzimas hepáticas para el sujeto en el grupo tratado con  
ceftriaxona).

Se observó una mayor incidencia de seroconversión en la  
prueba de Coombs directa posbasal en el grupo tratado con  
ceftarolina (8.1%) que el grupo tratado con ceftriaxona (3.8%). No se  
30 observaron indicios de anemia hemolítica en ninguno de los grupos.

Los cambios observados en los parámetros de la hematología y la química clínica durante el tratamiento fueron pequeños y similares en los dos grupos de tratamiento, y no se observaron tendencias relacionadas con el laboratorio ni problemas de seguridad. La

5   revisión de los valores obtenidos en el laboratorio potencialmente significativos desde un punto de vista clínico (PSC) mostró una incidencia general baja y que no existía ninguna diferencia relevante entre los grupos de tratamiento.

Por lo tanto, el presente ejemplo establece que la ceftarolina y

10   profármacos de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) son sorprendente e inesperadamente eficaces para tratar infecciones bacterianas incluidas la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y cSSSI.

### EJEMPLO 5

Se llevó a cabo un estudio comparativo de fase III aleatorizado con enmascaramiento doble multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia de la ceftarolina en comparación con la ceftriaxona, con claritromicina adyuvante, en el tratamiento de adultos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

El principal objetivo del estudio era determinar que la tasa de curación clínica para la ceftarolina no era inferior a la de la ceftriaxona en una prueba de curación (TOC) en la población evaluable clínicamente (EC) y la población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia (ITME) en adultos con NAC. El objetivo secundario del estudio era evaluar los siguientes parámetros: la respuesta clínica al final del tratamiento (FT); la tasa registrada microbiológicamente favorable en TOC; la tasa de éxito global (clínico y radiográfico) en TOC; la respuesta clínica y microbiológica por patógeno en TOC; recaída clínica en una revisión posterior (RP); reinfección/recidiva microbiológica en RP; y seguridad.

La población por intención de tratar (IT) incluía 305 sujetos para la ceftarolina y 309 sujetos para la ceftriaxona mientras que la población por intención de tratar modificada (ITM) o población de seguridad incluía 299 sujetos para la ceftarolina y 307 sujetos para la ceftriaxona.

Se analizaron las siguientes poblaciones para determinar la eficacia:

1. Población ITME; 291 (ceftarolina) y 300 (ceftriaxona).
2. Población EC; 224 (ceftarolina) y 234 (ceftriaxona).
3. Población por intención de tratar modificada microbiológica (ITMm); 75 (ceftarolina) y 82 (ceftriaxona).
4. Población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia microbiológica (ITME<sub>m</sub>): 75 (ceftarolina) y 80 (ceftriaxona).

5. Población evaluable microbiológicamente (EM): 69  
(ceftarolina) y 71 (ceftriaxona).

Se emplearon los siguientes criterios de inclusión:

1. Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- 5        2. Sujetos con neumonía adquirida en la comunidad que  
cumplían los siguientes criterios:
  - I. Neumonía confirmada mediante una radiografía (uno o más  
infiltrados pulmonares progresivos o nuevos en una radiografía de  
tórax [RT] o un escáner mediante tomografía computarizada de tórax  
10 [TT] consecuente con la neumonía bacteriana); y
    - II. Enfermedad aguda (duración  $\leq 7$  días) con al menos tres de  
los siguientes signos o síntomas clínicos que concuerdan con una  
infección del aparato respiratorio inferior: la aparición o el  
incremento de la tos; esputo purulento o cambio en el carácter del  
15 esputo; resultados de la auscultación que concuerdan con la  
neumonía (p. ej., crepitantes, egofonía, pruebas de consolidación);  
disnea, taquipnea, o hipoxemia (saturación de  $O_2 < 90\%$  en aire  
ambiental o  $pO_2 < 60$  mmHg); fiebre con una temperatura oral  
superior a  $38^\circ C$  (temperatura rectal o timpánica  $> 38.5^\circ C$ ) o  
20 hipotermia ( $< 35^\circ C$ ); recuento de leucocitos (RL) superior a 10 000  
células/mm<sup>3</sup> o inferior a 4500 células/mm<sup>3</sup>; más de un 15% de  
neutrófilos inmaduros (bandas) independientemente del recuento RL;  
y
      - III. Un puntaje PORT superior a 70 y menor o igual a 130 (es  
25 decir, clase de riesgo III o IV de PORT).
  3. El sujeto inicialmente necesitaba ser hospitalizado, o tratado  
en una sala de emergencias o un centro de urgencias, debido al tipo  
de atención requerida.
  4. La infección del sujeto debía ser tratada inicialmente con  
30 antimicrobianos IV.

5. Las mujeres en edad fértil y las pacientes posmenopáusicas desde hace menos de dos años aceptaron y se comprometieron a utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia (es decir, preservativos con espermicida, anticonceptivos orales combinados, implantes, inyecciones, dispositivos intrauterinos permanentes, abstinencia sexual o su pareja se había sometido a una vasectomía) mientras participaban en este estudio.

6. Los sujetos proporcionaron un consentimiento informado y demostraron su disposición y capacidad para cumplir todos los procedimientos del estudio.

Los criterios de exclusión eran:

1. Un puntaje PORT menor o igual a 70 (clase de riesgo I o II de PORT), puntaje PORT superior a 130 (clase de riesgo V de PORT) o necesitaban ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos.

2. NAC adecuada para el tratamiento ambulatorio con un agente antimicrobiano oral.

3. Confirmación o sospecha de infecciones del aparato respiratorio atribuibles a fuentes que no sean patógenos bacterianos adquiridos en la comunidad (p. ej., neumonía asociada a ventiladores; neumonía adquirida en el hospital; neumonía por aspiración visible/grave; sospecha de infección vírica, fúngica o micobacteriana del pulmón).

4. Causas no infecciosas de infiltrados pulmonares (p. ej., embolismo pulmonar, neumonitis química por aspiración, hipersensibilidad, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva).

5. Empiema pleural (sin incluir efusiones paraneumónicas no purulentas).

6. Infección documentada microbiológicamente con un patógeno que se sabe que es resistente a la ceftriaxona, o un contexto epidemiológico o clínico que sugiere que existe una alta

probabilidad de que se trate de un patógeno bacteriano "típico" resistente a la ceftriaxona (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [MRSA]). Indicios epidemiológicos de una infección por MRSA potencial que incluía la  
 5 residencia en un geriátrico o centro de asistencia especializada, existencia de un brote de infección por MRSA local en curso, colonización cutánea conocida con MRSA, infección reciente de la piel o de estructuras cutáneas debidas a MRSA, uso de fármacos intravenosos y gripe concomitante. Se debían excluir los sujetos con  
 10 factores de riesgo de una infección por MRSA con predominancia de cocos grampositivos en clústeres en tinción de Gram del esputo.

7. Confirmación o sospecha de infección por un organismo atípico (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) basada en el contexto epidemiológico, o confirmación de infección por  
 15 *Legionella pneumophila* mediante la prueba de detección de antígeno en orina al inicio.

8. Tratamiento previo con un antimicrobiano para tratar la NAC en las 96 horas anteriores a la aleatorización.

Excepciones: Puede que los sujetos hayan sido aptos a pesar  
 20 de que se hubieran sometido a una terapia antimicrobiana previa si cumplían las siguientes condiciones: una única dosis de un antibiótico de acción corta intravenoso u oral para tratar la NAC o las dos siguientes condiciones: pruebas clínicas irrefutables de falla del tratamiento (p. ej., signos o síntomas de empeoramiento) al menos  
 25 48 horas después de la terapia antimicrobiana sistémica previa y el aislamiento de un organismo resistente a la terapia antimicrobiana sistémica previa.

9. Falla de la ceftriaxona (u otra cefalosporina de tercera generación) como terapia para este episodio de NAC o aislamiento  
 30 previo de un organismo asociados con este episodio de NAC y resistente a la ceftriaxona *in vitro*.

10. Antecedentes de hipersensibilidad o reacción alérgica a cualquier antimicrobiano  $\beta$ -lactámico.

11. Antecedentes de hipersensibilidad o reacción alérgica a claritromicina o cualquier macrólido/cetólido.

5 12. Incapacidad de tomar claritromicina por vía oral.

13. Necesidad de tratamiento concomitante con cualquier fármaco que se sabe que presenta una interacción fármaco-fármaco contraindicada con la claritromicina; o contraindicación en la etiqueta sobre el uso de claritromicina.

10 14. Episodios actuales o previos de un trastorno epiléptico o convulsiones. Excepciones: convulsión febril debidamente documentada en la infancia.

15 15. Necesidad de terapia antifúngica sistémica o antimicrobiana concomitante por cualquier motivo. Excepciones:

Terapia antifúngica o antimicrobiana tópica, una única dosis oral de cualquier antifúngico para tratar la candidiasis vaginal.

20 16. Enfermedad pulmonar neoplásica, fibrosis quística, enfermedad progresiva terminal, trastorno neurológico crónico que impide la depuración de las secreciones pulmonares o una esperanza de vida menor o igual a 3 meses.

17. Administración de probenecid los 3 días anteriores al inicio del tratamiento con el fármaco de estudio o necesidad de terapia concomitante con probenecid.

25 18. Infecciones o afecciones que necesitaban corticosteroides sistémicos concomitantes. Excepciones: La dosis de corticosteroides equivalente era menor de 40 mg de prednisona al día.

19. Insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$ ) estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault.

30 20. Pruebas evidentes de una enfermedad hepática, hematológica o inmunitaria significativa determinada por: hepatitis vírica aguda conocida; un nivel de aspartato-aminotransferasa (AST)

o alanina-aminotransferasa (ALT) superior a 10 veces el límite superior normal o bilirrubina total superior al triple del límite superior normal; manifestaciones de una enfermedad hepática terminal, tal como ascitis o encefalopatía hepática; neutropenia, definida como  
 5 menos de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, actual o anticipada; trombocitopenia con un recuento de plaquetas inferior a 60 000 células/mm<sup>3</sup>; infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana y, ya sea un recuento de CD4 menor o igual a 200 células/mm<sup>3</sup> en la última medida, o el diagnóstico de otra enfermedad actual indicadora  
 10 del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

21. Pruebas evidentes de una enfermedad potencialmente letal actual o inminente incluidas, pero sin limitarse a, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca aguda, shock, síndrome coronario agudo, arritmias inestables, emergencia hipertensiva, insuficiencia  
 15 hepática aguda, hemorragia gastrointestinal activa, anomalías metabólicas marcadas (p. ej., cetoacidosis diabética) o accidentes cerebrovasculares agudos.

22. Residencia en un geriátrico o centro de asistencia especializada que proporcionaba supervisión médica las 24 horas del  
 20 día (sin incluir centros de residencia extendida para ancianos ambulatorios) u hospitalización los 14 días previos al inicio de los síntomas (es decir, neumonía asociada con la atención sanitaria).

23. Mujeres embarazadas o lactantes.

24. Participación en un estudio que implicaba la administración  
 25 de un agente o dispositivo objeto de investigación los 30 días previos a la aleatorización en este estudio o participación previa en el estudio actual.

25. Participación previa en un estudio de ceftarolina.

26. Incapacidad o indisposición a cumplir las restricciones y los  
 30 procedimientos específicos del estudio.

27. Cualquier condición que, en opinión del investigador, pudiera comprometer la seguridad del sujeto o la calidad de los datos.

*Fármaco de estudio:* Se administró ceftarolina fosamilo en dos  
5 infusiones intravenosas y consecutivas de 300 mg (IV) durante 30 minutos, cada 12 horas (q12h). La dosis de 600 mg de ceftarolina fosamilo administrada por infusión durante 60 minutos se dividió en dos infusiones para mantener el enmascaramiento. Para sujetos con insuficiencia renal moderada ( $30 \text{ mL/min} < \text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$ ),  
10 estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault, el personal farmacéutico o el personal del estudio que sabía qué tratamiento se estaba administrando podía ajustar la dosis de ceftarolina fosamilo en dos infusiones consecutivas de 200 mg y ajustar la dosis a dos infusiones de 300 mg una vez que la función renal hubiera mejorado  
15 ( $\text{CrCl} > 50 \text{ mL/min}$ ). La duración del tratamiento fue de 5-7 días.

*Fármaco de referencia:* Se administró ceftriaxona como una infusión IV de 1 g durante 30 minutos seguida de una infusión IV de placebo salino durante 30 minutos, cada 24 horas (q24h). Doce horas después de cada dosis de ceftriaxona y placebo salino (es  
20 decir, dosis de ceftriaxona), los sujetos recibieron dos infusiones consecutivas de placebo salino, cada una administrada durante 30 minutos cada 24 horas (q24h) para mantener el enmascaramiento.

Todos los sujetos recibieron inicialmente dos dosis (500 mg cada 12 horas) de terapia adyuvante oral con claritromicina después  
25 de la aleatorización.

Las medidas de los resultados de eficacia principales fueron la tasa de curación clínica de cada sujeto en TOC en las poblaciones EC e ITME. Los sujetos se consideraron curados desde un punto de vista clínico en TOC si se obtuvo la resolución total de todos los  
30 signos y síntomas de la infección de referencia, o una mejora de la

infección tal como que no fuera necesario administrar más tratamiento antimicrobiano.

Las medidas de los resultados de eficacia secundarios fueron:

5 Tasa de curación clínica por sujeto al FT en las poblaciones ITME y EC;

Tasa de resultado microbiológico favorable por sujeto (erradicación o supuesta erradicación) en TOC en las poblaciones ITMm, ITMEm y EM;

10 Tasa de éxito global (clínico y radiográfico combinados) en TOC en las poblaciones ITME y EC;

Tasa de curación clínica por patógeno y tasa de resultado microbiológico favorable en TOC en las poblaciones ITMEm y EM;

15 Tasa de recaída por sujeto en RP en el subgrupo de sujetos en las poblaciones EC e ITME curados desde un punto de vista clínico en TOC; y

Tasa de reinfección o recidiva por sujeto en RP en el subgrupo de sujetos en las poblaciones ITMEm y EM con un resultado clínico o microbiológico favorable (erradicación o supuesta erradicación) en TOC.

20 Se incluyeron en el análisis de seguridad todos los sujetos que habían recibido una cantidad cualquiera del fármaco de estudio. Las medidas de seguridad incluyeron el monitoreo para detectar eventos adversos (EA) hasta TOC y eventos adversos graves (EAG) en RP; el registro de constantes vitales, exploración física, electrocardiograma (ECG) y resultados obtenidos en el laboratorio clínico (química  
25 clínica, hematología y análisis de orina) en momentos preespecificados a lo largo del estudio.

Se intentaron obtener muestras farmacocinéticas (FC) de aproximadamente 120-140 sujetos tratados con ceftarolina o  
30 ceftriaxona el día 3 del estudio. Se recogieron muestras FC tanto para el grupo tratado con ceftarolina y como para el grupo tratado

con ceftriaxona con el fin de mantener el enmascaramiento, pero solamente se analizaron las muestras FC de los sujetos del grupo tratado con ceftarolina (utilizando un ensayo validado) en un laboratorio bioanalítico central sin enmascaramiento.

5 El principal objetivo de este estudio era determinar que la tasa de curación clínica para la ceftarolina no era inferior a la de la ceftriaxona en TOC en las poblaciones EC e ITME en adultos con NAC.

10 Había siete poblaciones de estudio, seis de las cuales se analizaron estadísticamente.

1. La población IT incluía todos los sujetos aleatorizados y no se analizó.

2. La población ITM incluía todos los sujetos aleatorizados que recibieron una cantidad cualquiera del fármaco de estudio.

15 3. La población ITME consistía en todos los sujetos de la población ITM en la clase de riesgo III o IV de PORT.

4. La población ITMm consistía en todos los sujetos de la población ITM que cumplieran los criterios de enfermedad mínimos para NAC y que presentaban al menos un organismo bacteriano típico consecuente con un patógeno de NAC identificado en una muestra microbiológica adecuada (p. ej., sangre, esputo, líquido pleural). Los sujetos con *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydomphila pneumoniae* como único patógeno causante de infección y todos los sujetos con infección por *L. pneumophila* fueron excluidos de la población ITMm.

20

25

5. La población ITMEm consistía en sujetos de la población ITMm pero excluía los sujetos en la clase de riesgo II de PORT.

6. La población EC consistía en todos los sujetos de la población ITME que cumplieran todos los criterios de evaluabilidad y para los que se disponía de suficiente información referentes a la

30

NAC con el fin de determinar la respuesta del sujeto (es decir, el sujeto no tenía una respuesta indeterminada).

7. La población EM fue un subgrupo de las poblaciones EC e ITME<sub>m</sub>, e incluía cada sujeto en la población EC que también presentaba al menos un patógeno bacteriano "típico" aislado de una muestra microbiológica adecuada.

Se calculó un intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% para la diferencia observada en la medida de los resultados primarios (tasa de curación clínica) entre el grupo tratado con ceftarolina y el grupo tratado con ceftriaxona para aquellos sujetos con clase de riesgo III o IV de PORT. Se concluyó que no existía inferioridad si el límite inferior del IC del 95% era superior a -10%. Asumiendo una estimación puntual para la tasa de curación clínica en la población EC del 90% en el grupo tratado con ceftriaxona y del 90% en el grupo tratado con ceftarolina, un margen de no inferioridad del 10%, una potencia del 90% y una tasa de no evaluabilidad del 25%, y que se incorporaron aproximadamente 76 sujetos en la clase de riesgo II de PORT, se requirió un tamaño de muestra total de 626 sujetos (313 sujetos en cada grupo de tratamiento).

Los resultados de eficacia secundarios se analizaron determinando los IC bilaterales del 95% para la diferencia observada en las tasas de respuesta entre el grupo tratado con ceftarolina y el grupo tratado con ceftriaxona para los sujetos en la clase de riesgo III y IV de PORT.

Tabla 10: Distribución de la población

| Disposición   | Población | Ceftarolina | Ceftriaxona | Total |
|---------------|-----------|-------------|-------------|-------|
| Por población |           |             |             |       |
| Aleatorizada  | IT        | 305         | 309         | 614   |

|                                                               |                   |               |               |               |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| Fármaco de estudio recibido                                   | ITM               | 299           | 307           | 606           |
| III o IV de PORT                                              | ITME              | 291           | 300           | 591           |
| Con evaluación del resultado clínico                          | EC                | 224           | 234           | 458           |
| Con patógeno de referencia                                    | ITME <sub>m</sub> | 75            | 80            | 155           |
| Con patógeno de referencia y evaluación del resultado clínico | EM                | 69            | 71            | 140           |
|                                                               |                   |               |               |               |
| Por retirada                                                  | ITME              | 291           | 300           | 591           |
| Estudio completo                                              |                   | 268<br>(92.1) | 276<br>(92.0) | 544<br>(92.0) |
| Retirada del estudio                                          |                   | 23 (7.9)      | 24 (8.0)      | 47 (8.0)      |
| Razón para la retirada temprana                               |                   |               |               |               |
| Evento adverso                                                |                   | 5 (1.7)       | 7 (2.3)       | 12 (2.0)      |
| Por petición del promotor/investigador                        |                   | 1 (0.3)       | 0             | 1 (0.2)       |
| Consentimiento de retirada                                    |                   | 9 (3.1)       | 6 (2.0)       | 15 (2.5)      |
| Pérdida de contacto durante el seguimiento                    |                   | 7 (2.4)       | 10 (3.3)      | 17 (2.9)      |
| Otros                                                         |                   | 1 (0.3)       | 1 (0.3)       | 2 (0.3)       |

Características demográficas: En la población ITME, los sujetos eran predominantemente hombres (64%), no hispanos (91%), de raza blanca (89%) y tenían una media de edad de

5 aproximadamente 61 años. La mayoría de los sujetos tuvieron un puntaje PORT de III (el 65% en el grupo tratado con ceftarolina y el 61% en el grupo tratado con ceftriaxona). El número de sujetos con un historial médico relevante fue del 42% en el grupo tratado con ceftarolina y del 37% en el grupo tratado con ceftriaxona. El historial

84

médico relevante más común fue de enfermedad pulmonar estructural (el 22% en el grupo tratado con ceftarolina y el 20% en el grupo tratado con ceftriaxona).

Los grupos de tratamiento estaban compensados en lo que  
5 respecta a los organismos patógenos identificados en cultivos respiratorios y de sangre, o pruebas de detección de antígenos en orina. Los patógenos más comunes fueron *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Los patógenos gramnegativos más comunes fueron *Haemophilus parainfluenzae*, *H. influenzae* y  
10 *Escherichia coli*. La incidencia de bacteriemia fue similar entre los dos grupos de tratamiento (el 2.7% para la ceftarolina y el 3.0% para la ceftriaxona). Las características demográficas y de referencia en la población EC fueron similares a las de la población ITME.

15                                      **Tabla 11: Resultados de eficacia**

|                                                                                                         |                      |                      |                         |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------|
| Éxito clínico en la visita TOC — No inferioridad (poblaciones EC e ITME)                                |                      |                      |                         |                            |
| Población                                                                                               | Ceftarolina<br>n (%) | Ceftriaxona<br>n (%) | Diferencia <sup>a</sup> | IC del<br>95% <sup>b</sup> |
| EC, N                                                                                                   | 224                  | 234                  |                         |                            |
|                                                                                                         | 194 (86.6)           | 183 (78.2)           | 8.4                     | (1.4,<br>15.4)             |
| ITME, N                                                                                                 | 291                  | 300                  |                         |                            |
|                                                                                                         | 244 (83.8)           | 233 (77.7)           | 6.2                     | (-0.2,<br>12.6)            |
| Resultado microbiológico favorable <sup>d</sup> en la visita TOC (poblaciones EM e ITME <sub>EM</sub> ) |                      |                      |                         |                            |
| EM, N                                                                                                   | 69                   | 71                   |                         |                            |

|                                                                              |                      |                      |                         |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                              | 62 (89.9)            | 56 (78.9)            | 11.0                    | (-1.2, 23.3)            |
| ITMEm, N                                                                     | 75                   | 80                   |                         |                         |
|                                                                              | 66 (88.0)            | 63 (78.8)            | 9.3                     | (-2.7, 21.1)            |
| Tasas de curación clínica por sujeto en la visita FT (poblaciones EC e ITME) |                      |                      |                         |                         |
| Población                                                                    | Ceftarolina<br>n (%) | Ceftriaxona<br>n (%) | Diferencia <sup>a</sup> | IC del 95% <sup>b</sup> |
| EC, N                                                                        | 224                  | 234                  |                         |                         |
|                                                                              | 197 (87.9)           | 188 (80.3)           | 7.6                     | (0.9, 14.3)             |
| ITME, N                                                                      | 291                  | 300                  |                         |                         |
|                                                                              | 253 (86.9)           | 242 (80.7)           | 6.3                     | (0.3, 12.3)             |

Abreviaturas: EC = evaluable clínicamente; FT = final del tratamiento; EM = evaluable microbiológicamente; IC = intervalo de confianza;

5 ITM = por intención de tratar modificada; ITMEm = por intención de tratar modificada microbiológica con puntaje PORT de III o IV.

a Diferencia = el % de pacientes curados en el grupo tratado con ceftarolina menos el % de pacientes curados en el grupo tratado con ceftriaxona.

10 b Se calcularon los IC utilizando el método de Miettinen y Nurminen sin ajuste.

c Las respuestas favorables incluían la erradicación y la presunta erradicación.

Los datos proporcionados en la Tabla 11 establecen que la  
15 ceftarolina y los profármacos de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) son

sorprendente e inesperadamente eficaces para tratar la neumonía adquirida en la comunidad.

5                      **Tabla 12: Tasas de curación clínica y resultado microbiológico favorable en TOC por patógeno de referencia**

|                                                                                      |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Tasas de curación clínica en la visita TOC por patógeno de referencia (población EM) |                  |                  |
| Patógeno                                                                             | Ceftarolina N=69 | Ceftriaxona N=71 |
| <i>S. pneumoniae</i>                                                                 | 21/24 (87.5)     | 18/27 (66.7)     |
| MDRSP                                                                                | 2/2 (100.0)      | 0                |
| <i>S. aureus</i>                                                                     | 8/10 (80.0)      | 7/12 (58.3)      |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                                             | 7/7 (100.0)      | 9/10 (90.0)      |
| <i>H. influenzae</i>                                                                 | 2/3 (66.7)       | 6/8 (75.0)       |
| <i>E. coli</i>                                                                       | 8/8 (100.0)      | 5/6 (83.3)       |
| Resultado microbiológico favorable en TOC por patógeno de referencia (EM)            |                  |                  |
| Patógeno                                                                             | Ceftarolina N=69 | Ceftriaxona N=71 |
| <i>S. pneumoniae</i>                                                                 | 21/24 (87.5)     | 18/27 (66.7)     |
| MDRSP                                                                                | 2/2 (100.0)      | 0                |
| <i>S. aureus</i>                                                                     | 8/10 (80.0)      | 8/12 (66.7)      |
| <i>H. parainfluenzae</i>                                                             | 7/7 (100.0)      | 9/10 (90.0)      |
| <i>H. influenzae</i>                                                                 | 2/3 (66.7)       | 6/8 (75.0)       |
| <i>E. coli</i>                                                                       | 8/8 (100.0)      | 6/6 (100.0)      |

Los datos proporcionados en la Tabla 12 establecen que la ceftarolina y los profármacos de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) son sorprendente e inesperadamente eficaces para tratar la neumonía adquirida en la comunidad.

El porcentaje de sujetos que experimentan eventos adversos durante el tratamiento (EADT) fue inferior en el grupo tratado con ceftarolina (39.9%) en comparación con el grupo tratado con ceftriaxona (44.2%); sin embargo, el porcentaje de EADT evaluados como relacionados con el fármaco por los investigadores fue superior en el grupo tratado con ceftarolina (17.1%) en comparación con el grupo tratado con ceftriaxona (12.7%). La incidencia de sujetos con algún EAG fue similar en los dos grupos de tratamiento (el 9.4% para la ceftarolina y el 10.7% para la ceftriaxona), al igual que la incidencia de sujetos con EADT que produjeron la interrupción temprana de la administración del fármaco de estudio (el 3.7% para la ceftarolina y el 3.9% para la ceftriaxona). El porcentaje de mortalidad fue comparable entre los dos grupos de tratamiento (el 1.7% para la ceftarolina y el 2.6% para la ceftriaxona). Los EADT más comunes (que presentaron el 2% o más de los pacientes) en ambos grupos de tratamiento se muestran a continuación. Incidencia de eventos adversos observados  $\geq 2\%$  de sujetos en cualquier grupo de tratamiento: Población de seguridad.

20

Tabla 13: Eventos adversos

| Evento adverso<br>(término preferido<br>por el MedDRA) | Número (%) de sujetos |                      |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|
|                                                        | Ceftarolina (N =298)  | Ceftriaxona (N =308) |
| Algún EA                                               | 119 (39.9)            | 136 (44.2)           |
| Diarrea                                                | 14 (4.7)              | 7 (2.3)              |
| Náuseas                                                | 8 ( 2.7)              | 8 (2.6)              |
| Estreñimiento                                          | 7 (2.3)               | 5 (1.6)              |
| Hipopotasemia                                          | 4 (1.3)               | 10 (3.2)             |
| Cefaleas                                               | 10 (3.4)              | 4 (1.3)              |

|              |         |         |
|--------------|---------|---------|
| Insomnio     | 9 (3.0) | 6 (1.9) |
| Flebitis     | 7 (2.3) | 5 (1.6) |
| Hipertensión | 6 (2.0) | 8 (2.6) |

“Algún EA” incluye sujetos que observaron al menos un evento adverso.

Los únicos EADT con incidencias en los dos grupos de tratamiento que difieren un 2% o más fueron diarrea (el 4.7% para la 5 ceftarolina y el 2.3% para la ceftriaxona) y cefaleas (el 3.4% para la ceftarolina y el 1.3% para la ceftriaxona). Los EADT relacionados con el fármaco de estudio que presentaron el 1.0% o más de los 10 pacientes en ambos grupos de tratamiento fueron bradicardia sinusal (el 1.0% para la ceftarolina y el 1.0% para la ceftriaxona), diarrea (el 4.4% para la ceftarolina y el 1.0% para la ceftriaxona), náuseas (el 1.3% para la ceftarolina y el 0.3% para la ceftriaxona), incremento de 15 enzimas hepáticas (el 0.3% para la ceftarolina y el 1.0% para la ceftriaxona), cefaleas (el 1.0% para la ceftarolina y el 0.0% para la ceftriaxona) y flebitis (el 1.3% para la ceftarolina y el 0.6% para la ceftriaxona). Los EADT que no fueron más que leves (el 19.8% para la ceftarolina y el 20.1% para la ceftriaxona) o no más que 20 moderados (el 13.8% para la ceftarolina y el 16.9% para la ceftriaxona) fueron similares o menos frecuentes en el grupo tratado con ceftarolina en comparación con el grupo tratado con ceftriaxona. Los EADT que fueron graves fueron experimentados también por porcentajes similares de sujetos en ambos grupos de tratamiento (el 6.4% para la ceftarolina y el 7.1% para la ceftriaxona).

Siete sujetos (2 para la ceftarolina y 5 para la ceftriaxona) 25 presentaron EAG que se consideró que estaban posible o probablemente relacionados con el fármaco de estudio. Se observó una mayor incidencia de seroconversión en la prueba de Coombs directa posbasal en el grupo tratado con ceftarolina (11.8%) que el

grupo tratado con ceftriaxona (5.2%). No se observaron indicios de anemia hemolítica en ninguno de los grupos. Los cambios observados en los parámetros de la hematología y la química clínica durante el tratamiento fueron pequeños y similares en los dos grupos de tratamiento, y no se observaron tendencias relacionadas con el laboratorio ni problemas de seguridad. La revisión de los valores obtenidos en el laboratorio potencialmente significativos desde un punto de vista clínico (PSC) mostró una incidencia general baja y que no existía ninguna diferencia relevante entre los grupos de tratamiento.

Los datos combinados de los dos estudios de los Ejemplos 1 y 2 sorprendente e inesperadamente muestran una tasa de curación clínica un 6.7% superior para la ceftarolina en comparación con la ceftriaxona en una prueba de curación (TOC) en la población evaluable clínicamente (EC) (remítase a la Tabla 14). Además, los datos combinados muestran una tasa de curación clínica un 8.7% y un 9.7% superior para la ceftarolina en comparación con la ceftriaxona en la población por intención de tratar modificada microbiológica del análisis de eficacia (ITMEm) y la población evaluable microbiológicamente (EM), respectivamente (remítase a la Tabla 14).

**Tabla 14: Tasa de curación clínica combinada**

| Población | Tasa de curación clínica combinada |                        |                                                      |
|-----------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------|
|           | Ceftarolina (%)<br>n/N             | Ceftriaxona (%)<br>n/N | Diferencia ponderada entre tratamientos (IC del 95%) |
| EC        | 387/459 (84.3)                     | 349/449 (77.7)         | 6.7 (1.6, 11.8)                                      |
| ITME      | 479/580 (82.6)                     | 439/573 (76.6)         | 6.0 (1.4, 10.7)                                      |

|       |                |                |                  |
|-------|----------------|----------------|------------------|
| ITMEm | 138/165 (83.6) | 126/168 (75.0) | 8.7 (-0.0, 17.4) |
| EM    | 131/154 (85.1) | 111/147 (75.5) | 9.7 (0.7, 18.8)  |

EC = evaluable clínicamente; EM = evaluable

microbiológicamente; ITME = por intención de tratar modificada del análisis de eficacia; ITMEm = por intención de tratar modificada microbiológica del análisis de eficacia; TOC = prueba de curación; IC del 95% = intervalo de confianza del 95% alrededor de la diferencia entre los tratamientos (CPT - CRO).

EJEMPLO 6

Se evaluó la ceftarolina fosamilo en cuatro ensayos clínicos de fase III comparativos controlados (dos en cSSSI y dos en NBAC).

Los estudios incluyeron 1305 pacientes adultos tratados con ceftarolina fosamilo (600 mg administrados por vía intravenosa durante 1 hora cada 12 h) y 1301 pacientes que recibieron un fármaco de comparación (vancomicina junto con aztreonam o ceftriaxona) para un periodo de tratamiento de hasta 21 días. La media de edad de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo era de 54 años, con edades comprendidas entre 18 y 99 años. Los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo eran predominantemente hombres (63%) y de raza caucásica (82%).

En cuatro ensayos clínicos de fase III combinados, controlados y comparativos, se produjeron interrupciones del tratamiento debidas a eventos adversos en el 4% de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo y el 5% de los pacientes tratados con los fármacos de comparación, siendo el evento adverso más común que produjo la interrupción la hipersensibilidad en ambos grupos con una tasa del 0.3% para la ceftarolina fosamilo y del 0.5% para el fármaco de comparación. El 8% de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo y el 8% de los pacientes tratados con los fármacos de comparación presentaron eventos adversos graves.

No se observaron reacciones adversas en más del 5% de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo. Las reacciones adversas más comunes que presentan  $\geq 4\%$  de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo en los ensayos clínicos de fase III combinados fueron diarrea, náuseas y cefaleas.

**Tabla 15: Reacciones adversas que presentan  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con ceftarolina fosamilo en los cuatro ensayos clínicos de fase III comparativos controlados**

| Grupo sistémico/<br>Término preferido        | Ensayos clínicos de fase III<br>combinados<br>(cuatro estudios, dos en cSSSI y dos<br>en NBAC) |                                                                   |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                              | Ceftarolina<br>fosamilo (N=1305)                                                               | Fármacos de<br>comparación<br>combinados <sup>a</sup><br>(N=1301) |
| Trastornos gastrointestinales                |                                                                                                |                                                                   |
| Diarrea                                      | 5%                                                                                             | 3%                                                                |
| Náuseas                                      | 4%                                                                                             | 4%                                                                |
| Estreñimiento                                | 2%                                                                                             | 2%                                                                |
| Vómitos                                      | 2 %                                                                                            | 2%                                                                |
| Investigaciones                              |                                                                                                |                                                                   |
| Incremento de<br>transaminasas               | 2%                                                                                             | 3%                                                                |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición |                                                                                                |                                                                   |
| Hipopotasemia                                | 2%                                                                                             | 3%                                                                |
| Trastornos del sistema nervioso              |                                                                                                |                                                                   |
| Cefaleas                                     | 4%                                                                                             | 3%                                                                |
| Trastornos psiquiátricos                     |                                                                                                |                                                                   |
| Insomnio                                     | 3 %                                                                                            | 2%                                                                |

| Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos |    |    |
|----------------------------------------------|----|----|
| Exantema                                     | 3% | 2% |
| Prurito                                      | 2% | 5% |
| Trastornos vasculares                        |    |    |
| Flebitis                                     | 2% | 1% |

<sup>a</sup> Los fármacos de comparación incluían 1 gramo de vancomicina IV q12h junto con 1 gramo de aztreonam IV q12h en los estudios de fase III en cSSSI y 1 gramo de ceftriaxona IV q24h en los estudios de fase III en NBAC.

5            Por lo tanto, los presentes ejemplos establecen que las presentes composiciones y métodos de tratamiento utilizando ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) son sorprendente e inesperadamente eficaces en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y sus estructuras, y la neumonía

10    bacteriana adquirida en la comunidad.

            Las realizaciones específicas descritas en la presente no deben limitar el alcance de la presente invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica en vista

15    de la descripción precedente y las figuras adjuntas. Se pretende que dichas modificaciones queden comprendidas por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, se debe sobreentender que todos los valores son aproximados y se proporcionan a efectos descriptivos.

20           El contenido de las patentes, solicitudes de patente, publicaciones, descripciones de productos y protocolos citados en esta solicitud queda incorporado a la presente por referencia en su totalidad a todos los efectos.

**Reivindicaciones:**

1. Un método para tratar una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende proporcionar una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, añadir aproximadamente 20 mL de agua esterilizada a la forma farmacéutica para formar una solución constituida con un pH de aproximadamente 4.8 a aproximadamente 6.5 y administrar la solución constituida al paciente durante un periodo de aproximadamente una hora.
2. Un método para tratar una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende proporcionar una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrar al paciente una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora, donde el paciente tiene una eliminación de creatinina de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mL/min.
3. Un método para tratar una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende proporcionar una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrar al paciente una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora, donde la forma farmacéutica proporciona un perfil plasmático *in vivo* para la ceftarolina que comprende una

$C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 15 a aproximadamente 30  $\mu\text{g/mL}$  y un AUC de aproximadamente 45 a aproximadamente 75  $\mu\text{g h /mL}$ .

4. Un método para tratar una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende proporcionar una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, administrar al paciente una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora y repetir la administración cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 días.

5. Un método para tratar una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende proporcionar una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y administrar al paciente una solución constituida que comprende la forma farmacéutica durante un periodo de aproximadamente una hora, donde el paciente tiene una eliminación de creatinina de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mL/min y donde la administración se repite cada 12 horas durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 días.

6. Un método para tratar una infección bacteriana en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una forma farmacéutica que comprende ceftarolina o un profármaco de esta,

donde la forma farmacéutica comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, e informar al paciente de que la forma farmacéutica está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad grave conocida o en pacientes que han presentado reacciones anafilácticas a beta-lactamas.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la infección bacteriana se selecciona entre el grupo conformado por infecciones complicadas de la piel y sus estructuras, y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la ceftarolina o el profármaco de esta es ceftarolina fosamilo.

9. El método de la reivindicación 7, donde la infección bacteriana es una infección complicada de la piel o sus estructuras.

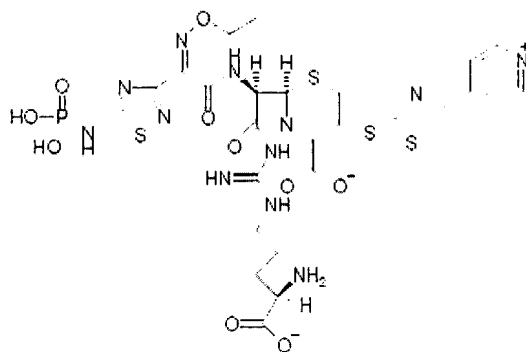
10. El método de la reivindicación 9, donde la infección complicada de la piel y sus estructuras se debe a un microorganismo seleccionado entre el grupo conformado por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Morganella morganii*.

11. El método de la reivindicación 7, donde la infección bacteriana es la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

12. El método de la reivindicación 11, donde la neumonía adquirida en la comunidad se debe a un microorganismo seleccionado entre el grupo conformado por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

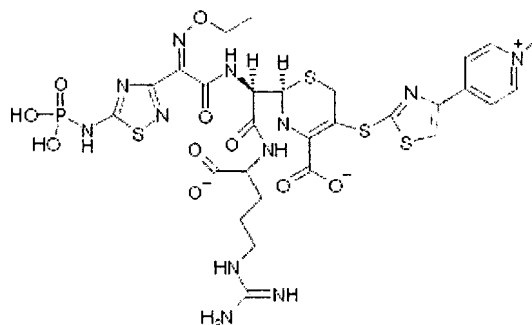
13. Una composición farmacéutica que comprende ceftarolina o un profármaco de esta para tratar una infección bacteriana, donde la composición comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta, y menos de aproximadamente un 2% de un aducto de L-arginina.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde el aducto de L-arginina es un compuesto de fórmula I:



(I)

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde el aducto de L-arginina es un compuesto de fórmula II:



(II)

16. Una composición farmacéutica que comprende ceftarolina o un profármaco de esta para tratar una infección bacteriana, donde la composición comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y donde la composición proporciona un AUC (área bajo la curva) media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mL/min que es aproximadamente 1.2 veces superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min.

17. Una composición farmacéutica que comprende ceftarolina o un profármaco de esta para tratar una infección bacteriana, donde la composición comprende de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de esta y

donde la composición proporciona un AUC (área bajo la curva) media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mL/min que es aproximadamente 1.5 veces superior al AUC media para la ceftarolina en pacientes con una eliminación de creatinina superior a aproximadamente 80 mL/min.

18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-17, donde la infección bacteriana se selecciona entre el grupo conformado por infecciones complicadas de la piel y sus estructuras, y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-17, donde la ceftarolina o el profármaco de esta es ceftarolina fosamilo.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13-17, donde la infección bacteriana es una infección complicada de la piel y sus estructuras.

21. El método de la reivindicación 20, donde la infección complicada de la piel y sus estructuras se debe a un microorganismo seleccionado entre el grupo conformado por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*,

*Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Morganella morganii*.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13-17, donde la infección bacteriana es la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

23. El método de la reivindicación 22, donde la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad se debe a un microorganismo seleccionado entre el grupo conformado por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo) y métodos para tratar infecciones bacterianas, tales como infecciones complicadas de la piel y sus estructuras (cSSSI), y la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC), administrando ceftarolina o un profármaco de esta (p. ej., ceftarolina fosamilo).

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CIRAOLO, Michael  
Forest Laboratories Inc.  
500 Commack Road  
Commack, NY 11725  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                |                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>12 March 2012 (12.03.2012) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                       |
| Applicant's or agent's file reference<br>016.6WO1              |                                                                              |
| International application No.<br>PCT/US2010/049659             | International filing date (day/month/year)<br>21 September 2010 (21.09.2010) |

|                                                                                                                   |                                                                               |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                       |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> the inventor                              | <input type="checkbox"/> the agent   |
| Name and Address<br>THYE, Dirk<br>826 Vallejo Street<br>San Francisco, CA 94133<br>United States of America       | State of Nationality                                                          | State of Residence                   |
|                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                   | E-mail address                                                                |                                      |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: |                                                                               |                                      |
| <input type="checkbox"/> the person                                                                               | <input type="checkbox"/> the name                                             | <input type="checkbox"/> the address |
| <input checked="" type="checkbox"/> the nationality                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> the residence                             |                                      |
| Name and Address<br>THYE, Dirk<br>826 Vallejo Street<br>San Francisco, CA 94133<br>United States of America       | State of Nationality<br>US                                                    | State of Residence<br>US             |
|                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                   | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                      |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                            |                                                                               |                                      |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                  |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                                                          | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority    |                                      |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned          |                                      |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                    | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                        |                                      |
|                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> other:                                               |                                      |

|                                                                                               |                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Chahine Leila<br>e-mail pt08.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 08 |
| Facsimile No. +41 22 338 70 10                                                                |                                                                                                       |

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CIRAOLO, Michael  
Forest Laboratories Inc.  
500 Commack Road  
Commack, NY 11725  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                |                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>12 March 2012 (12.03.2012) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                       |
| Applicant's or agent's file reference<br>016.6WO1              |                                                                              |
| International application No.<br>PCT/US2010/049659             | International filing date (day/month/year)<br>21 September 2010 (21.09.2010) |

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant                      ☐ the inventor                      ☐ the agent                      ☐ the common representative

|                                                                                                                               |                               |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Name and Address<br>FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED<br>18 Parliament Street<br>Milner House<br>Hamilton, HM12<br>Bermuda | State of Nationality<br>IE    | State of Residence |
|                                                                                                                               | Telephone No.<br>441-295-4630 |                    |
|                                                                                                                               | Facsimile No.<br>331-292-7880 |                    |
|                                                                                                                               | E-mail address                |                    |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person                      ☐ the name                      ☐ the address                      ☒ the nationality                      ☐ the residence

|                                                                                                                               |                                                                               |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Name and Address<br>FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED<br>18 Parliament Street<br>Milner House<br>Hamilton, HM12<br>Bermuda | State of Nationality                                                          | State of Residence |
|                                                                                                                               | Telephone No.<br>441-295-4630                                                 |                    |
|                                                                                                                               | Facsimile No.<br>331-292-7880                                                 |                    |
|                                                                                                                               | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                    |

3. Further observations, if necessary:  
The person identified in Box 2 has been recorded as applicant for CA and JP only.

4. A copy of this notification has been sent to:

|                                                                                |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                       | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                 | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned       |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |
|                                                                                | <input type="checkbox"/> other:                                            |

|                                                                                               |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Chahine Leila                    |
| Facsimile No. +41 22 338 70 10                                                                | e-mail pt08.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 08 |

99

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CIRAOLO, Michael  
Forest Laboratories Inc.  
500 Commack Road  
Commack, NY 11725  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                |                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>12 March 2012 (12.03.2012) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                       |
| Applicant's or agent's file reference<br>016.6WO1              |                                                                              |
| International application No.<br>PCT/US2010/049659             | International filing date (day/month/year)<br>21 September 2010 (21.09.2010) |

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant                      ☐ the inventor                      ☐ the agent                      ☐ the common representative

|                  |                      |                    |
|------------------|----------------------|--------------------|
| Name and Address | State of Nationality | State of Residence |
|                  | Telephone No.        |                    |
|                  | Facsimile No.        |                    |
|                  | E-mail address       |                    |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person                      ☐ the name                      ☐ the address                      ☐ the nationality                      ☐ the residence

|                                                                     |                                                                               |                          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>ASTRAZENECA AB<br>S-151 85 Södertälje<br>Sweden | State of Nationality<br>SE                                                    | State of Residence<br>SE |
|                                                                     | Telephone No.                                                                 |                          |
|                                                                     | Facsimile No.                                                                 |                          |
|                                                                     | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                          |

3. Further observations, if necessary:  
The person identified in Box 2 has been added as applicant for all designated States except CA, JP and US.

4. A copy of this notification has been sent to:

|                                                                                |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                       | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                 | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned       |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |
|                                                                                | <input type="checkbox"/> other:                                            |

|                                                                                               |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Chahine Leila                    |
| Facsimile No. +41 22 338 70 10                                                                | e-mail pt08.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 08 |

98

## PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: MICHAEL CIRAOLO  
FOREST LABORATORIES INC.  
500 COMMACK ROAD  
COMMACK, NY 11725

PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

08 NOV 2010

Applicant's or agent's file reference  
016.6WO1

FOR FURTHER ACTION

Sec paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 10/49659

International filing date (day/month/year)

21 September 2010 (21.09.2010)

Priority date (day/month/year)

21 September 2009 (21.09.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
IPC(8) - A61K 31/545 (2010.01)  
USPC - 514/203

Applicant FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED

## 1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

## 2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

## 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US  
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450  
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

29 October 2010 (29.10.2010)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US 10/49659

Box No. 1      Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

| WRITTEN OPINION OF THE<br>INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |          |     | International application No.<br><br>PCT/US 10/49659 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----|------------------------------------------------------|
| Box No. V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |          |     |                                                      |
| 1. Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      |          |     |                                                      |
| Novelty (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Claims                                                                                                                                                               | 1, 13-23 | YES |                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Claims                                                                                                                                                               | 2-12     | NO  |                                                      |
| Inventive step (IS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Claims                                                                                                                                                               | None     | YES |                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Claims                                                                                                                                                               | 1-23     | NO  |                                                      |
| Industrial applicability (IA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Claims                                                                                                                                                               | 1-23     | YES |                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Claims                                                                                                                                                               | None     | NO  |                                                      |
| 2. Citations and explanations:<br>Claims 2-5, 7-8/(2-5), 9/(2-5,7), 10/(2-5,7,9), 11/(2-5,7) and 12/(2-5,7,11) lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by the article entitled "Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus" by Zhanel et al. (hereinafter 'Zhanel').<br><br>Regarding claim 2, Zhanel teaches a method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour wherein the patient has a creatinine clearance from about 10 to about 50 ml/min (pg 809-810, abstract; pg 821, para 3).<br><br>Regarding claim 3, Zhanel teaches a method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour wherein the dosage form provides an in vivo plasma profile for ceftaroline comprising a Cmax of about 15 to about 30 microgram/ml and an AUC of about 45 to about 75 microgram x h/ml (pg 809-810, abstract; pg 819, para 4; pg 820, Table III).<br><br>Regarding claim 4, Zhanel teaches a method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 600 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour and repeating the administration every 12 hours over a period of about 5 to about 14 days (pg 809-810, abstract).<br><br>Regarding claim 5, Zhanel teaches a method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form comprising about 400 mg of ceftaroline or a prodrug thereof and administering to the patient a constituted solution comprising the dosage form over a period of about one hour wherein the patient has a creatinine clearance from about 10 to about 50 ml/min and wherein the administration is repeated every 12 hours over a period of about 5 to about 14 days (pg 809-810, abstract; pg 821, para 3).<br><br>Regarding claim 7/(2-5), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of complicated skin and skin structure infection and community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).<br><br>Regarding claim 8/(2-5), Zhanel further teaches wherein the ceftaroline or prodrug thereof is ceftaroline fosamil (pg 809-810, abstract).<br><br>Regarding claim 9/(2-5,7), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is a complicated skin and skin structure infection (pg 809-810, abstract).<br><br>Regarding claim 10/(2-5,7,9), Zhanel further teaches wherein the complicated skin and skin structure infection is due to a microorganism selected from the group consisting of Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis (pg 809-810, abstract).<br><br>Regarding claim 11/(2-5,7), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).<br><br>Regarding claim 12/(2-5,7,11), Zhanel further teaches wherein the community-acquired bacterial pneumonia is due to a microorganism selected from the group consisting of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus (pg 809-810, abstract).<br><br>Claims 6 and 7-8/6, 9/(6-7), 10/(6-7,9), 11/(6-7) and 12/(6-7,11) lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by the article entitled "Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections" by Talbot et al. (hereinafter 'Talbot').<br><br>Regarding claim 6, Talbot teaches a method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising administering to the patient a dosage form comprising ceftaroline or a prodrug thereof wherein the dosage form comprises about 200 mg to about 800 mg ceftaroline or prodrug thereof and informing the patient that the dosage form is contraindicated in patients with known serious hypersensitivity or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to beta-lactams (pg 3612, abstract; pg 3613, para 2).<br><br>----- continued in Supplemental Box ----- |                                                                                                                                                                      |          |     |                                                      |

97  
98

|                                                                     |                               |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>WRITTEN OPINION OF THE<br/>INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY</b> | International application No. |
|                                                                     | PCT/US 10/49659               |

**Supplemental Box**

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.  
Continuation of:  
Box No. V 2. Citations and explanations:

Regarding claim 7/6, Talbot further teaches wherein the bacterial infection is complicated skin and skin structure infection (pg 3612, abstract).

Regarding claim 8/6, Talbot further teaches wherein the ceftaroline or prodrug thereof is ceftaroline fosamil (pg 3612, abstract).

Regarding claim 9/(6-7), Talbot further teaches wherein the bacterial infection is a complicated skin and skin structure infection (pg 3612, abstract).

Regarding claim 10/(6-7,9), Talbot further teaches wherein the complicated skin and skin structure infection is due to a microorganism selected from the group consisting of Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius, Enterococcus faecalis, and Klebsiella pneumoniae (pg 3612, abstract; pg 3614, Table 4).

Regarding claim 11/(6-7), Talbot further teaches wherein the bacterial infection is community-acquired bacterial pneumonia (pg 3612, para 2; pg 3614, Table 4; pg 3616, para 4).

Regarding claim 12/(6-7,11), Talbot further teaches wherein the community-acquired bacterial pneumonia is due to a microorganism selected from the group consisting of Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, and Klebsiella pneumoniae (pg 3612, para 2; pg 3614, Table 4).

Claims 16-17, 18-20/(16-17), 21/(16-17,21), 22/(16-17) and 23/(16-17,22) lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Zhanel.

Regarding claim 16, Zhanel teaches a pharmaceutical composition comprising ceftaroline or a prodrug thereof for treatment of a bacterial infection wherein the composition comprises from about 200 mg to about 800 mg of the ceftaroline or prodrug thereof (pg 809-810, abstract). Zhanel further teaches wherein the composition provides a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 50 to about 80 ml/min greater than the mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min (pg 821, para 3, Table IV), but does not specifically teach wherein the first AUC is about 1.2 times greater than the second AUC. It would have been obvious to one skilled in the art to measure the mean AUC for a specific composition in patients with normal renal function and patients with mild renal impairment, since such would have provided a means of quantitatively determining the effect of renal function on the drug exposure and thus making a dosage adjustment accordingly.

Regarding claim 17, Zhanel teaches a pharmaceutical composition comprising ceftaroline or a prodrug thereof for treatment of a bacterial infection wherein the composition comprises from about 200 mg to about 800 mg of the ceftaroline or prodrug thereof (pg 809-810, abstract). Zhanel further teaches wherein the composition provides a mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance from about 30 to about 50 ml/min greater than the mean AUC for ceftaroline in patients with a creatinine clearance of greater than about 80 ml/min (pg 821, para 3, Table IV), but does not specifically teach wherein the first AUC is about 1.5 times greater than the second AUC. It would have been obvious to one skilled in the art to measure the mean AUC for a specific composition in patients with normal renal function and patients with moderate renal impairment, since such would have provided a means of quantitatively determining the effect of renal function on the drug exposure and thus making a dosage adjustment accordingly.

Regarding claim 18/(16-17), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of complicated skin and skin structure infection and community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 19/(16-17), Zhanel further teaches wherein the ceftaroline or prodrug thereof is ceftaroline fosamil (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 20/(16-17), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is a complicated skin and skin structure infection (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 21/(16-17,20), Zhanel further teaches wherein the complicated skin and skin structure infection is due to a microorganism selected from the group consisting of Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 22/(16-17), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 23/(16-17,22), Zhanel further teaches wherein the community-acquired bacterial pneumonia is due to a microorganism selected from the group consisting of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus (pg 809-810, abstract).

Claims 13-15, 18-20/(13-15), 21/(13-15,20), 22/(13-15) and 23/(13-15,22) lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Zhanel in view of the article entitled "Mechanism of beta-lactam ring opening in cephalosporins" by Page et al. (hereinafter "Page").

----- continued in next Supplemental Box -----

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US 10/49659

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:  
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 13, Zhanel teaches a pharmaceutical composition comprising ceftazidime or a prodrug thereof for treatment of a bacterial infection wherein the composition comprises from about 200 mg to about 800 mg of the ceftazidime or prodrug thereof (pg 809-810, abstract). Zhanel does not specifically teach wherein the composition comprises less than about 2% of an L-arginine adduct. However, Page further teaches that cephalosporins may react with primary amines to result in opening of the beta-lactam ring (pg 3820, para 2; pg 3824, Scheme I). It would have been obvious to one skilled in the art, based on the teachings of Zhanel and Page, to control in the ceftazidime composition the open beta-lactam ring impurity resulting from L-arginine addition at a level less than 2% without undue experimentation, since such would have ensured that the composition is substantially free from open beta-lactam ring impurity and possesses desirable therapeutic efficacy.

Regarding claim 14, Page further teaches wherein the L-arginine adduct is a compound of formula I, wherein the guanidino amino group of L-arginine attacks the beta-lactam ring of ceftazidime fosamil (pg 3824, scheme I).

Regarding claim 15, Page further teaches wherein the L-arginine adduct is a compound of formula II, wherein the 2-amino group of L-arginine attacks the beta-lactam ring of ceftazidime fosamil (pg 3824, scheme I).

Regarding claim 18/(13-15), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of complicated skin and skin structure infection and community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 19/(13-15), Zhanel further teaches wherein the ceftazidime or prodrug thereof is ceftazidime fosamil (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 20/(13-15), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is a complicated skin and skin structure infection (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 21/(13-15,20), Zhanel further teaches wherein the complicated skin and skin structure infection is due to a microorganism selected from the group consisting of Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 22/(13-15), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 23/(13-15,22), Zhanel further teaches wherein the community-acquired bacterial pneumonia is due to a microorganism selected from the group consisting of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus (pg 809-810, abstract).

Claims 1, 7-8/1, 9/(1,7), 10/(1,7,9), 11/(1,7) and 12/(1,7,11) lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2009/0082326 A1 to Dedhiya et al. (hereinafter 'Dedhiya') in view of US 7,419,973 B2 to Ishikawa et al. (hereinafter 'Ishikawa') and further in view of Zhanel.

Regarding claim 1, Dedhiya teaches a method of treating a bacterial infection in a patient in need thereof comprising providing a dosage form (para [0077]) comprising about 200 mg to about 800 mg of ceftazidime or a prodrug thereof (para [0038]-[0040]) and adding about 20 ml of sterile water to the dosage form to form a constituted solution and administering the constituted solution to the patient (para [0123]-[0124]). Dedhiya does not specifically teach wherein the solution has a pH of about 4.8 to about 6.5 and is administered to the patient over a period of about one hour. However, Ishikawa further teaches that the ceftazidime fosamil solution for parenteral administration can have a pH of about 5.0-7.5 (col 2, ln 9-24; col 7, ln 59 to col 8, ln 18). In addition, Zhanel further teaches that 200-800 mg of ceftazidime fosamil is administered over one hour by intravenous infusion (pg 819, para 4). It would have been obvious to one skilled in the art to combine the teachings of Dedhiya, Ishikawa and Zhanel to develop a treatment method as described in claim 1 without undue experimentation, since such would have provided a desirable method for treating bacterial infections.

Regarding claim 7/1, Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is selected from the group consisting of complicated skin and skin structure infection and community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 8/1, Zhanel further teaches wherein the ceftazidime or prodrug thereof is ceftazidime fosamil (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 9/(1,7), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is a complicated skin and skin structure infection (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 10/(1,7,9), Zhanel further teaches wherein the complicated skin and skin structure infection is due to a microorganism selected from the group consisting of Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 11/(1,7), Zhanel further teaches wherein the bacterial infection is community-acquired bacterial pneumonia (pg 809-810, abstract).

Regarding claim 12/(1,7,11), Zhanel further teaches wherein the community-acquired bacterial pneumonia is due to a microorganism selected from the group consisting of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus (pg 809-810, abstract).

Claims 1-23 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                   |                                                                                       |                                                                                      |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>016.6WO1 | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                                             | see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below.                  |
| International application No.<br>PCT/US 10/49659  | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>21 September 2010 (21.09.2010) | (Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> )<br>21 September 2009 (21.09.2009) |
| Applicant<br>FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED |                                                                                       |                                                                                      |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 10/49659

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61K 31/545 (2010.01)<br>USPC - 514/203<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>USPC - 514/203<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC - 514/333 (text search - see search terms below)<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google Patents; Google<br>Search terms used: ceftaroline, fosamil, cephem, cephalosporin, beta-lactam, pharmacokinetics, AUC, creatinine clearance, L-arginine, complicated skin and skin structure infection, community-acquired bacterial pneumonia, Streptococcus, Staphylococcus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                                                                          |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| X<br>----<br>Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ZHANEL et al., Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Drugs, 7 May 2009, Vol. 69, No. 7, Pg. 809-831. pg 809-810, abstract; pg 819, para 4; pg 820, Table III; pg 821, para 3, Table IV                  | 2-5, 7-12, 16-23<br>-----<br>1, 13-15, 18-23                                                   |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TALBOT et al., Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections, Antimicrob. Agents Chemother., October 2007, Vol. 51, No. 10, Pg. 3612-3616. pg 3612, abstract; pg 3613, para 2; pg 3614, Table 4; pg 3616, para 4 | 6-12                                                                                           |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | PAGE et al., Mechanism of beta-lactam ring opening in cephalosporins, J. Am. Chem. Soc., June 1984, Vol. 106, No. 13, Pg. 3820-3825. pg 3820, para 2; pg 3824, Scheme I                                                                                                                | 13-15, 18-23                                                                                   |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | US 2009/0082326 A1 (DEDHIYA et al.) 26 March 2009 (26.03.2009), para [0038]-[0040], [0077], [0123]-[0124]                                                                                                                                                                              | 1, 7-12                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | US 7,419,973 B2 (ISHIKAWA et al.) 2 September 2008 (02.09.2008), col 2, ln 9-24; col 7, ln 59 to col 8, ln 18                                                                                                                                                                          | 1, 7-12                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&amp;" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table> |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention | "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone | "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art | "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family | "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                                                                    |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                                                           |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art                                       |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>29 October 2010 (29.10.2010)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date of mailing of the international search report<br><b>08 NOV 2010</b>                       |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br><br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                              |                                               |                                                                                                        |  |



No. 12-048072- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 16:34:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| <b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | AI |
|-------------------------------------------------|----|

PATENTE DE INVENCION ☐      MODELO DE UTILIDAD ☐      Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒      MODELO DE UTILIDAD PCT ☐      Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                     |                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>            | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/>   | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐      (Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐      (Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |