

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 491**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2002 E 10181464 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2305230**

54 Título: **Anticonceptivos orales para prevenir el embarazo**

30 Prioridad:

05.12.2001 US 335807 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.02.2016

73 Titular/es:

**TEVA WOMEN'S HEALTH, INC. (100.0%)
400 Chestnut Ridge Road
Woodcliff Lake, NJ 07677, US**

72 Inventor/es:

**BELL, ROBERT G;
BEN-MAIMON, CAROLE y
ISKOLD, BEATA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 561 491 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Anticonceptivos orales para prevenir el embarazo**Descripción****5 ANTECEDENTES de la invención****Campo de la invención**

Esta invención se refiere a anticonceptivos orales que previenen el embarazo.

10

Técnica anterior

El ciclo menstrual humano implica una secuencia repetitiva de cambios hormonales que ocasionan una hemorragia uterina episódica. Normalmente, cada ciclo menstrual tiene un intervalo medio de 21 a 35 días, empezando convencionalmente con el primer día de flujo menstrual y terminando el día antes del siguiente comienzo de la hemorragia. La duración del flujo menstrual es usualmente de 2 a 6 días con pérdida de 20 a 60 ml de sangre.

15

El ciclo menstrual se divide en fases folicular y lútea, correspondiendo cada una a cambios que tienen lugar en el ovario. Estas fases se pueden describir también como proliferativas o secretoras, y corresponden a cambios observados en el endometrio uterino. Las variaciones en la duración del ciclo se deben normalmente a alteraciones en la fase folicular, porque la duración de la fase lútea permanece relativamente constante en 12 a 16 días.

20

Durante la fase folicular, se reclutan varios folículos primarios para un posterior crecimiento y desarrollo. Las células granulosas de los folículos primarios contienen la hormona estimulante del folículo (FSH) y los receptores de estradiol. Después de la estimulación de la FSH, las células granulosas producen aromatasa. Esta enzima convierte los andrógenos androstenediona y testosterona, producidos en respuesta a la hormona luteinizante (LH) por las células tecaes, en estrona y estradiol, respectivamente. Las células granulosas responden al estradiol sufriendo mitosis para aumentar el número de células granulosas y la producción de estradiol. El día 7 del ciclo, se selecciona por procesos desconocidos un folículo primario alargado para ser el folículo que liberará el oocito en la ovulación.

25

30

El aumento del estradiol plasmático en la mitad del ciclo estimula la gran secreción rápida de la LH en la mitad del ciclo. Esta secreción rápida de LH en la mitad del ciclo provoca la reanudación de la meiosis dentro del oocito y la luteinización de las células granulosas dentro del folículo preovulatorio. Inmediatamente antes de la ovulación, la pared folicular externa empieza a disolverse y se libera un oocito aproximadamente 24 a 36 horas desde el comienzo de la secreción rápida de la LH.

35

Después de la ovulación, las células granulosas y las células tecaes de alrededor se agrandan, acumulan lípidos, y se transforman en células luteínicas. Esto empieza la fase lútea del ciclo menstrual. Estas células forman una nueva estructura vascularizada llamada el *corpus luteum*, que segrega estradiol y progesterona. La LH mantiene el *corpus luteum* durante la fase lútea y, actuando por medio del sistema de adenil-ciclasa, estimula la producción de progesterona. Si no tiene lugar el embarazo, las células luteínicas se degeneran, y una disminución de la secreción de hormona precede a la menstruación. La menstruación va seguida inmediatamente por el comienzo de otro ciclo menstrual.

40

45

Debido a que la proliferación endometrial sirve para preparar el útero para un embarazo inminente, la manipulación de las hormonas y del entorno uterino puede proporcionar la anticoncepción. Por ejemplo, se sabe que los estrógenos reducen la secreción de FSH mediante inhibición por retroalimentación. En ciertas circunstancias, los estrógenos pueden inhibir también la secreción de LH, de nuevo una vez más por retroalimentación negativa. En circunstancias normales, la punta de estrógeno circulante encontrada justo antes de la ovulación induce la secreción rápida de hormonas gonadotrópicas que tiene lugar justo antes de la ovulación y que produce la ovulación. Dosis altas de estrógeno inmediatamente después del coito también pueden evitar la concepción probablemente debido a interferencia con la implantación.

50

55

Las progestinas también pueden proporcionar anticoncepción. La progesterona endógena después del estrógeno es responsable de los cambios progesteronales del endometrio y de los cambios cíclicos de células y tejidos en el cuello uterino y en la vagina. La administración de progestina hace que la mucosidad del cuello uterino sea espesa, firme y celular lo que se cree que impide el transporte de los espermatozoides. La administración de progestina inhibe también la secreción de LH y bloquea la ovulación en los seres humanos.

60

La forma más frecuente de anticoncepción oral es una píldora que combina ambos, un estrógeno y una progestina, una preparación llamada también preparación anticonceptiva oral combinada. Alternativamente, existen preparaciones anticonceptivas que comprenden solamente progestina. Sin embargo, las preparaciones de progestina sola tienen un espectro de efectos secundarios más variado que las preparaciones combinadas,

65

especialmente más hemorragias intercurrentes. Como resultado, las preparaciones combinadas son los anticonceptivos orales preferidos utilizados hoy en día (Sheth et al., *Contraception* 25:243 (1982)).
US5858405, W098/04267, W098/04266

5 Al establecer un régimen de estrógeno-progestina para los anticonceptivos orales, se deben tener en cuenta dos cuestiones principales. En primer lugar, se debe mantener la eficacia y en segundo lugar, se debe evitar un posterior deterioro en el control de la hemorragia endometrial. En general, los productos anticonceptivos orales comercialmente disponibles incluso a la dosis más baja han demostrado eficacia pero los casos totales de problemas de control de la hemorragia han aumentado cuando se redujeron las dosis, como se manifiesta tanto en la hemorragia intercurrente (flujo o manchado prematuro) como en la amenorrea de privación durante la semana "libre de píldora" (menstruación esperada).

10 Durante la fase lútea del ciclo menstrual, nada menos que el 75 % de las mujeres con ciclos menstruales regulares experimentan algunos síntomas de síndrome premenstrual (PMS), un trastorno cíclico recurrente, que implica síntomas de comportamiento, emocionales, sociales y físicos (Steiner et al., *Annu. Rev. Med.* 48:447-455 (1997)). Los síntomas de comportamiento, emocionales y sociales incluyen, pero no se limitan a irritabilidad, cambios de humor, depresión, hostilidad y retraimiento social. Los síntomas físicos incluyen, pero no se limitan a inflamación, dolor a la palpación de los senos, mialgia, migrañas o dolores de cabeza y fatiga. El verdadero PMS solamente aparece durante la fase lútea del ciclo menstrual, con un período libre de síntomas durante la fase folicular. La etiología del PMS todavía es desconocida.

15 Un subgrupo de mujeres con PMS, aproximadamente 2-9 %, presentan síntomas que están relacionados principalmente con un grave trastorno de humor. En estas mujeres, se puede aplicar el diagnóstico de trastorno disfórico premenstrual (PMDD), que se define en la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Según el DSM-IV, una mujer con PMDD debe tener al menos cinco síntomas premenstruales durante la fase lútea, siendo al menos uno de los síntomas un síntoma emocional o "central". Los síntomas centrales deben ser irritabilidad, enfado, cambios de humor, tensión o depresión (e interfieren con las actividades diarias), y deben ser confirmados por una evaluación diaria prospectiva durante al menos dos ciclos. De tres a cinco por ciento de las mujeres con PMS informan que tienen PMDD.

20 Existe también un subgrupo de mujeres que experimentan un PMS severo, que representan aproximadamente el 20 % de la población con PMS. Estas mujeres experimentan síntomas emocionales severos que no entran en el estricto criterio de PMDD como se define en DSM-IV pero que necesitan atención médica.

25 Los síntomas de PMDD pueden empezar a cualquier edad después de la menarquía, pero la edad media de comienzo parece ser alrededor de los 26 años y varios investigadores han encontrado que síntomas, tales como los síntomas de privación de estrógenos, asociados con la fase premenstrual se van empeorando gradualmente, y quizás se hacen más prolongados, con el tiempo. Se ha sugerido que el empeoramiento podría ocurrir debido a los aumentos y disminuciones recurrentes de las hormonas de los ovarios. Esto está apoyado por datos de otras culturas: cuando la menstruación es infrecuente, los síntomas premenstruales son raros. También está apoyado por datos que asocian el bajo número de partos con el riesgo de PMDD. El bajo número de partos produce un mayor número de ciclos hormonales, y por lo tanto, una mujer tiene mayor exposición a cantidades masivas de progesterona y a la privación de las mismas. Además, varios estudios han encontrado índices más bajos de síntomas premenstruales entre las usuarias de anticonceptivos orales, lo que sugiere de nuevo que la exposición más breve a los picos y valles de progesterona endógena es protectora frente al PMDD (Yonkers, K., *J. Clin. Psychiatry* 58(Suppl. 14):4-13 (1997)).

30 La supresión de la ovulación ha sido una base importante para el uso de tratamientos hormonales para el PMS. Un método para inhibir la ovulación es utilizar anticonceptivos orales (OC). Los anticonceptivos orales de combinación inhiben la ovulación mediante la supresión de las gonadotropinas, la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Hasta la fecha, solamente se han publicado dos estudios controlados de tratamiento del PMS con anticonceptivos orales. Los resultados indican que los anticonceptivos orales de combinación reducen de modo efectivo los síntomas físicos (especialmente dolor e inflamación de senos), pero la respuesta sobre el alivio de los síntomas psicológicos ha sido menos clara.

35 Las intervenciones terapéuticas para las mujeres que cumplen los criterios de PMDD incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), los antidepresivos tricíclicos y los ansiolíticos, así como el antidepresivo alprazolam (XANAX®). Estas intervenciones han demostrado eficacia con efectos secundarios mínimos. Las investigaciones recientes de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han demostrado también que son satisfactorios a dosis bajas.

40 Los antidepresivos que son activos en los receptores de serotonina incluyen clomipramina (ANAFRANIL®), fluoxetina (PROZAC®), paroxetina (PAXIL®), sertralina (ZOLOFT®), nefazodona (SERZONE®), fenfluramina (PONDIMIN®) y venlafaxina (EFFEXOR®).

65

El único producto aprobado actualmente para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (PMDD) es el SSRI hidrocloreuro de fluoxetina (SARAFEM®). La eficacia de la fluoxetina para el tratamiento de PMDD fue establecida en cuatro ensayos aleatorios controlados con placebo. La fluoxetina a una dosis diaria de 20 mg o 60 mg demostró ser superior al placebo en la reducción de los síntomas (Steiner et al., *New Engl. J. Med.* 332:1529-34 (1995)). Sin embargo, no se examinó la combinación de un anticonceptivo oral y fluoxetina, ya que las mujeres que estaban tomando anticonceptivos orales fueron excluidas del ensayo.

El objeto de la presente invención es la provisión de combinaciones de estrógeno-progestina y/o regímenes para el uso anticonceptivo oral. El regimen de 28 días propuesto permitirá que las mujeres tengan la opción de mantener los habituales 13 ciclos menstruales al año.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a anticonceptivos orales femeninos que evitarán el embarazo. Es más, esta invención se refiere a un método de prevenir el embarazo mediante la evitación de la retirada total del estrógeno al final del período de tratamiento o entre períodos de tratamiento, mediante la administración de anticonceptivos orales. Síntomas premenstruales son poco habituales cuando la menstruación sea infrecuente. Es más, las usuarias de anticonceptivos orales tienen una menor frecuencia de síntomas premenstruales, lo cual sugiere que la exposición más breve a los picos y caídas del progesterona endógena protege contra el PMDD. Más particularmente, la invención se refiere a un método para prevenir el embarazo mediante la administración de un régimen anticonceptivo oral.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a anticonceptivos orales que evitarán el embarazo. También se proporcionan métodos de uso de estos anticonceptivos orales para prevenir el embarazo. Más particularmente, estos métodos implican la administración de un regimen anticonceptivo oral. Es de destacar que este regimen no contiene intervalos libres de píldoras ni de placebos.

Se trata del llamado regimen de los veintiocho días, el cual permite que las mujeres tengan la opción de mantener 13 ciclos menstruales al año. De acuerdo con la presente invención, una mujer que necesita anticonceptivos recibirá una especie de dosis combinada de estrógeno y progestina, preferiblemente monofásicamente, durante 21 a 26 días consecutivos, preferiblemente durante 3 a 7 días, más preferiblemente durante 2-7 días, en los cuales las cantidades diarias de estrógeno y progestina serán equivalentes a 5-50 µg de estadiol de etinilo y 0,025 a 10 mg, preferiblemente 0,05 a 1,5 mg, de levonorgestrel, respectivamente.

En una realización preferida, se administra a las mujeres los días 1 hasta 21 del ciclo menstrual, un anticonceptivo oral que contiene 150 µg de levonorgestrel y 30 µg de etinilestradiol, seguido los días 22-28 del ciclo, por una forma farmacéutica que contiene 30 µg de etinilestradiol. Un programa típico de administración se ilustra en la Tabla 1. Por lo tanto, en un programa de régimen de 28 días, hay aproximadamente 13 ciclos de tratamiento y ciclos menstruales al año.

Tabla 1. Programa de administración para un régimen de 28 días

Días	Hormona	Antidepresivo
1-21	150 µg de levonorgestrel y 30 µg de etinilestradiol	Ninguno
22-28	30 µg de etinilestradiol	Ninguno

Los estrógenos que se pueden emplear como un componente en los regímenes de esta invención pueden ser cualquiera de los convencionalmente disponibles. Típicamente, el estrógeno se puede seleccionar del grupo que comprende estrógenos sintéticos y naturales, incluyendo estrógenos esteroides y no esteroides. Los estrógenos sintéticos se pueden seleccionar, por ejemplo, de etinilestradiol, diacetato de etinodiol, mestranol y quinestranol. Son particularmente de interés 17α-etinilestradiol y sus ésteres y éteres. El estrógeno preferido es 17α-etinilestradiol. Los estrógenos naturales pueden incluir, por ejemplo, estrógenos equinos conjugados, estrógenos esterificados, 17β-estradiol, valerato de estradiol, estrona, sulfato de piperazina-estrona, estriol, succinato de estriol y fosfato de poliestrol.

El componente de progestina puede ser cualquier compuesto progestacionalmente activo. Por lo tanto, la progestina se puede seleccionar de progesterona y sus derivados tales como, por ejemplo, ésteres de 17-hidroxi-progesterona, ésteres de 19-nor-17-hidroxi-progesterona, 17α-etiniltestosterona y sus derivados, 17α-etinil-19-nor-testosterona y sus derivados, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxi-progesterona, noretinodrel, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestriena, dimetideroma, etisterona, acetato de ciproterona, levonorgestrel, dl-norgestrel, oxima de d-17α-acetoxi-13β-etil-17α-etinil-gon-4-en-3-ona, acetato de ciproterona, gestodeno, desogestrel y norgestimato. La

progestina preferida es levonorgestrel.

La relación en peso de los ingredientes activos, p.ej., etinilestradiol y levonorgestrel, es al menos 1:45 y preferiblemente al menos 1:50. La cantidad preferible de etinilestradiol es aproximadamente 10-50 µg y la cantidad preferible de levonorgestrel es aproximadamente 0,15-1,5 mg. Otros estrógenos se diferencian en la potencia del etinilestradiol. Por ejemplo, 30 µg de etinilestradiol son aproximadamente equivalentes a 60 µg de mestranol o a 2 g de 17β-estradiol. Asimismo, otras progestinas se diferencian en la potencia del levonorgestrel. Por lo tanto, 1 mg de levonorgestrel es aproximadamente equivalente a aproximadamente 3,5 mg de acetato de noretindrona, o a 1 mg de desogestrel y 3-cetodesogestrel o a aproximadamente 0,7 mg de gestodeno. Los valores dados antes son para el etinilestradiol y levonorgestrel y si se emplea un estrógeno o progestina diferente, se debe hacer un ajuste en la cantidad basado en la potencia relativa. Las correlaciones de potencia entre los diferentes estrógenos y progestinas son conocidas. Véase por ejemplo la solicitud de patente europea No. 0 253 607.

El régimen descrito evitará el embarazo.

Otros estrógenos utilizables incluyen ésteres de estradiol, estrona y etinil estradiol como acetato, sulfato, valerato o benzoato, conjugados con estrógenos equinos, anti-estrógenos agnósticos, y moduladores de receptores de estrógeno selectivos. Las formulaciones de la invención se administran oralmente, preferiblemente en forma de comprimidos.

Las formulaciones o preparaciones farmacéuticas que contienen las formulaciones de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable pueden ser formas de dosificación sólidas que incluyen comprimidos, grageas, cápsulas, obleas, pellets, píldoras, polvos o gránulos.

Es conocido en la técnica que los ingredientes activos pueden estar contenidos en dichas formulaciones en adición a diluyentes, cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, conservantes y similares, farmacéuticamente aceptables. Los medios y métodos para administración son conocidos en la técnica y un experto puede dirigirse a diferentes referencias farmacológicas como guía. Por ejemplo, se pueden consultar "Modern Pharmaceutics", Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); "Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics", 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980), o Remington's Pharmaceutical Sciences, Osol, A., ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980).

En términos generales, las formulaciones se preparan según procedimientos convencionalmente conocidos de acuerdo con el método de administración. Por lo tanto, los ingredientes activos se preparan según métodos conocidos en una forma farmacéuticamente aceptable para la administración. Estos ingredientes, en sus cantidades requeridas se combinan con los excipientes farmacéuticos apropiados tales como aditivos, vehículos y/o sustancias que mejoran el sabor. Estas sustancias se pueden identificar como diluyentes, aglutinantes y lubricantes. También son términos comunes gomas, almidones y azúcares. De estos tipos de sustancias o excipientes son típicos los grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. El ingrediente o ingredientes activos pueden comprender desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 99,99 % en peso de la formulación total y el resto comprende el excipiente farmacéuticamente aceptable. El porcentaje de ingrediente o ingredientes activos puede variar según el sistema o método de administración y se elige de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica.

Para la forma oral de la formulación, las preparaciones anticonceptivas se producen preferiblemente en la forma de un kit o paquete, con las dosis diarias ordenadas para la administración secuencial apropiada. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona también un paquete farmacéutico que contiene anticonceptivos tipo combinación en múltiples dosis unitarias en una secuencia fija, sincronizada, en donde la secuencia u ordenación de las dosis unitarias corresponde a las etapas de administración diaria.

Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas se pueden proporcionar en la forma de un kit que contiene para el régimen de 28 días al menos aproximadamente 18, y preferiblemente al menos aproximadamente 21 comprimidos, y hasta 26 comprimidos, destinados a ser ingeridos en días sucesivos. Preferiblemente la administración es diaria durante al menos 21 días utilizando comprimidos que contienen ambos el estrógeno y la progestina y después durante al menos 7 días utilizando comprimidos que contienen solamente el estrógeno.

Con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención, se incluyen a continuación ejemplos específicos. Se podrá apreciar, sin embargo, que estos ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 Ensayo clínico de Fase III, aleatorio, multicéntrico, para evaluar dos regímenes continuos de

anticonceptivos orales en mujeres diagnosticadas con síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual (PMDD)Diseño clínico y resumen

5 En un ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, se evalúan la eficacia y la seguridad de tres regímenes de combinación de anticonceptivos orales en la prevención del embarazo en mujeres sexualmente activas, con edades de 18 a 40 años. Las pacientes serán asignadas aleatoriamente en una forma 1:1:1 a uno de los siguientes regímenes:

- 10
- Levonorgestrel 150 µg/etinilestradiol (EE) 30 µg administrados una vez al día durante 84 días como un comprimido oral de combinación seguido por etinilestradiol 30 µg administrado una vez al día durante 7 días (DP3-84/30);
 - 15 • Levonorgestrel 150 µg/etinilestradiol 30 µg administrados una vez al día durante 84 días como un comprimido oral de combinación seguido por etinilestradiol 10 µg administrado una vez al día durante 7 días (DP3-84/10); o
 - Levonorgestrel 150 µg/etinilestradiol 30 µg administrados una vez al día durante 25 días como un comprimido oral de combinación seguido por etinilestradiol 30 µg administrado una vez al día durante 3 días (DP3-25/30).

20 Las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-84/30 o DP3-84/10 reciben 4 ciclos del fármaco de estudio. Las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-25/30 reciben 13 ciclos del fármaco de estudio. Todas las pacientes reciben aproximadamente 1 año de terapia.

25 El coordinador del estudio o el personal designado, inscriben a la paciente. Las pacientes serán asignadas aleatoriamente a uno de los regímenes de tratamiento. La asignación del grupo de tratamiento no será revelada a la paciente antes de firmar el consentimiento informado.

30 Todas las pacientes, sin tener en cuenta la aleatorización, iniciarán la terapia de anticonceptivos orales del estudio el primer domingo después del inicio de su período menstrual ("Principiantes de domingo") y permanecerán como principiantes de domingo a lo largo de todo el estudio. Cada uno de los paquetes de dosis será dispensado con una hoja de información resumida para la paciente y un prospecto más detallado para la paciente (PPI).

35 Todas las pacientes completarán y cargarán la información introducida en un diario electrónico. Las evaluaciones incluirán el cumplimiento del uso del fármaco de estudio, el uso de formas adicionales de anticoncepción, las características de la hemorragia, el peso, la evaluación de la frecuencia y gravedad de los síntomas menstruales relacionados y la medicación tomada para aliviar estos síntomas. La información será autorregistrada en el diario electrónico por medio de una serie de preguntas pre-programadas.

40 Doscientas (200) pacientes en cada régimen de tratamiento son elegidas para completar el estudio. La tasa de embarazo será calculada utilizando los datos de las pacientes de 18 a 35 años. Las pacientes de 36 a 40 años serán inscritas también.

Elegibilidad de la paciente

45 Criterios de inclusión

Las pacientes deben cumplir los siguientes criterios para ser incluidas en el estudio:

50 1. Mujeres adultas sexualmente activas (edad 18 a 40 años), de fertilidad potencial, con una relación heterosexual, con riesgo de embarazo, que tienen buena salud y que

- tienen una historia de uso de anticonceptivos orales durante un intervalo de al menos tres ciclos sucesivos con hemorragia regular de privación (hemorragia durante el intervalo libre de la píldora o durante los tres primeros días del ciclo subsiguiente) antes de la inscripción en el estudio (Usuaris continuas)
- o
- no tienen una historia de uso de anticonceptivos orales (Participantes nuevas)
- o
- no tienen historia de uso de anticonceptivos orales en los 6 meses anteriores a la inscripción (Usuaris previas)

60 •

2. Prueba de embarazo en orina negativa.

3. Consentimiento informado firmado.

65 4. Estar de acuerdo en usar la terapia de anticonceptivos orales del estudio como su principal método de control de la natalidad (BCM).

Criterios de exclusión

Las pacientes serán excluidas del estudio si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- 5 1. Historia de hipersensibilidad a los componentes estrógeno o progestina de los anticonceptivos orales.
2. Historia de abuso de alcohol o drogas que, en la opinión del investigador, haga incapaz a la paciente para la participación en el estudio.
3. Fumadora activa >34 años.
4. Uso crónico de cualquier medicación que pueda interferir con la eficacia de los anticonceptivos orales.
- 10 5. Historia de ser VIH positiva o Hepatitis C positiva.
6. Historia de incumplimiento persistente con cualquier medicación crónica.
7. Historia de haber recibido terapia hormonal inyectable (p.ej., Depo-Provera® (Pharmacia y Upjohn)) en los 10 meses anteriores a la inscripción o haber tenido puesto un dispositivo intrauterino de liberación de progestina (DIU) en los 3 meses anteriores a la inscripción o que ha tenido un implante anticonceptivo eliminado menos de un mes antes de la inscripción o que ha recibido cualquier otra forma de anticoncepción hormonal en los 3 meses anteriores a la inscripción.
- 15 8. El uso rutinario concomitante de formas adicionales de anticoncepción (DIU, diafragma, esponja anticonceptiva) con la excepción de los condones.
9. Las pacientes que han tenido recientemente un aborto quirúrgico o médico, aborto espontáneo, o parto vaginal o por cesárea deben haber tenido al menos dos ciclos menstruales normales antes de la inscripción.
- 20 10. Historia de hemorragia anormal (hemorragia intercurrente o de privación que dura ≥ 10 días consecutivos o manchado excesivo que dura ≥ 10 días consecutivos) con los anticonceptivos orales convencionales.
11. Historia de trastorno tromboembólico, enfermedad vascular, enfermedad cerebral vascular o enfermedad de las arterias coronarias.
- 25 12. Hipertensión no controlada o no tratada (tensión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg y tensión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg en más de dos ocasiones).
13. Carcinoma de mama conocido o sospechado, carcinoma endometrial o neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada.
- 30 14. Hemorragia genital anormal no diagnosticada.
15. Historia de adenomas o carcinomas hepáticos.
16. Historia de ictericia colestática de embarazo o ictericia con el uso anterior de anticonceptivos orales.
17. Embarazo conocido o sospechado o lactancia simultánea.
18. Hiperlipidemia que requiere tratamiento activo con agentes antihiperlipidémicos.
- 35 19. Historia de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional.
20. Historia de resultados anormales de los análisis clínicos en el proceso de selección.
21. Cualquier hallazgo o condición anormal clínicamente significativa en la historia, selección, examen físico, examen pélvico o cualquier hallazgo en los análisis clínicos que contraindique el uso de anticonceptivos orales.
22. Ha participado en cualquier investigación clínica en los 30 días anteriores a la inscripción en el estudio.
- 40 23. Ha donado o ha tenido una pérdida de más de 500 cc de sangre en los 30 días anteriores a la inscripción en el estudio.

Régimen de tratamiento

Descripción de la medicación del estudio

45 DP3-84/30

50 Todos los comprimidos del régimen DP3-84/30; 84 comprimidos conteniendo cada uno 150 μg de levonorgestrel/30 μg de EE (etinilestradiol) y 7 comprimidos conteniendo cada uno 30 μg de EE, serán comprimidos blancos no grabados. Se tomará cada día un comprimido de combinación durante 84 días seguido por 7 días de comprimidos de EE en ciclos de 91 días repetidos consecutivamente durante aproximadamente un año (4 ciclos). Cada kit de dosis DP3-84/30 será empaquetado en 3 paquetes de plaquetas de blister blancas termoformadas, en donde cada uno de los dos primeros paquetes de blisters tiene 28 comprimidos activos y el tercer paquete de blister tiene 28 comprimidos activos y 7 comprimidos de etinilestradiol (35 comprimidos en total) para cada ciclo de 91 días.

55 Cada paquete de plaquetas de blister será sellado en una bolsa de aluminio, que se etiquetará con una etiqueta específica para la paciente. Cada bolsa de aluminio contendrá un absorbente de oxígeno. En cada visita clínica, se dispensará una bolsa de aluminio, una hoja de información a la paciente, un prospecto más detallado para la paciente (PPI) y una bolsa a prueba de niños.

60 DP3-84/10

65 Todos los comprimidos del régimen DP3-84/10; 84 comprimidos conteniendo cada uno 150- μg de levonorgestrel/30- μg de EE (etinilestradiol) y 7 comprimidos conteniendo cada uno 10 μg de EE, serán comprimidos blancos no grabados. Se tomará cada día un comprimido de combinación durante 84 días seguido por 7 días de

comprimidos de EE en ciclos de 91 días repetidos consecutivamente durante aproximadamente un año (4 ciclos). Cada kit de dosis DP3-84/10 será empaquetado en 3 paquetes de plaquetas de blister blancas termoformadas, en donde cada uno de los dos primeros paquetes de blisters tiene 28 comprimidos activos y el tercer paquete de blister tiene 28 comprimidos activos y 7 comprimidos de etinilestradiol (35 comprimidos en total) para cada ciclo de 91 días.

Cada paquete de plaquetas de blister será sellado en una bolsa de aluminio, que se etiquetará con una etiqueta específica para la paciente. Cada bolsa de aluminio contendrá un absorbente de oxígeno. En cada visita clínica, se dispensará una bolsa de aluminio, una hoja de información a la paciente, un prospecto más detallado para la paciente (PPI) y una bolsa a prueba de niños.

DP3-25/30

Todos los comprimidos del régimen DP3-25/30; 25 comprimidos conteniendo cada uno 150-de levonorgestrel/30- μ g de EE y 3 comprimidos conteniendo cada uno 30 μ g de EE, serán comprimidos blancos no grabados. Se tomará cada día un comprimido de combinación durante 25 días seguido por 3 días de comprimidos de EE en ciclos de 28 días repetidos consecutivamente durante aproximadamente un año (13 ciclos). Cada plaqueta de blister DP3-25/30 tendrá 25 comprimidos activos seguidos por 3 comprimidos de etinilestradiol (28 comprimidos en total) para cada ciclo de 28 días.

Cada plaqueta de blister será sellada en una bolsa de aluminio, que se etiquetará con una etiqueta específica para la paciente. Cada bolsa de aluminio contendrá un absorbente de oxígeno. En las visitas clínicas de la una a la tres, se dispensarán 3 bolsas de aluminio, una hoja de información a la paciente, un prospecto más detallado para la paciente (PPI) y una bolsa a prueba de niños. En la cuarta visita clínica, se dispensarán 4 bolsas de aluminio, una hoja de información a la paciente, un prospecto más detallado para la paciente (PPI) y una bolsa a prueba de niños.

Todas las pacientes, sin tener en cuenta la aleatorización, serán instruidas para iniciar la terapia con anticonceptivos orales el primer domingo después del inicio de su período menstrual ("Principiantes de domingo"). Las pacientes serán instruidas para tomar su medicación de estudio a la misma hora cada día. El día 1 del estudio será definido como el primer día de medicación del estudio.

Administración

El personal designado dispensará todos los fármacos del estudio. Todas las medicaciones del estudio se deben mantener en un área segura y a temperatura que varía de aproximadamente 15-25 °C. Todas las pacientes serán instruidas para tomar un comprimido al día a aproximadamente la misma hora cada día. Todas las pacientes serán "Principiantes de domingo"; esto es todas las pacientes empezarán la terapia con el fármaco de estudio el primer domingo después del inicio de su ciclo menstrual previo o de la terminación de regímenes anteriores de anticonceptivos orales. Todas las pacientes inscritas en el estudio se mantendrán como principiantes de domingo para cada ciclo sucesivo.

La evaluación al final del estudio tendrá lugar 1 semana después de completarse la menstruación por privación después del último ciclo de la terapia de los anticonceptivos orales del estudio. En la visita clínica en que las pacientes reciben el suministro final de la medicación de estudio, serán orientadas para usar un método alternativo de control de la natalidad durante el intervalo entre el momento en que han terminado la medicación del estudio hasta que han completado la visita final del estudio.

Las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-84/30 o DP3-84/10 recibirán un suministro de 13 semanas (ciclo único) de fármaco del estudio en cada visita clínica durante las semanas 13, 26 y 39. Las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-25/30 recibirán un suministro de 12 semanas (tres ciclos) del fármaco de estudio en el comienzo del estudio y en las visitas clínicas durante las semanas 12 y 24. Durante la visita clínica en la semana 36 las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-25/30 recibirán un suministro de 16 semanas (cuatro ciclos) de la medicación del estudio.

Exámenes/Pruebas

Tabla 5. Programa del estudio

	Parámetro	Cribado	Visita 1	Visita 2-4 ^a	Terminación de la terapia
5	Consentimiento informado	X			
	Historia médica y de anticonceptivos	X			
	Examen físico incluyendo examen pélvico	X			X
	Peso, signos vitales	X	X	X	X
	Prueba de Papanicolau	X			X
10	Aleatorización		X		
	Análisis clínicos ^b	X			X
	Prueba de embarazo en orina ^c	X	X	X	X
	Distribución del fármaco de estudio ^d		X	X	
	Distribución del diario electrónico		X		
15	Medida del cumplimiento de uso del fármaco de estudio			X	X
	Registro de sucesos adversos			X	X

^aLas pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-84/30 o DP3-84/10 se verán en las semanas 13, 26 y 39. Las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-25/30 se verán en las semanas 12, 24, y 40.

^bLos análisis clínicos incluyen análisis completo de sangre (CBC), química sérica, perfil lipídico, análisis de orina

^cRepetido en la visita 1 si se completó el cribado más de 2 semanas antes de la inscripción en el estudio.

^dPara las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3 25/30, se dispensará un suministro de tres (3) ciclos en las semanas 12 y 24; se dispensará un suministro de cuatro (4) ciclos en la semana 40.

Procedimientos de estudio por visita

Selección e inscripción

Las pacientes firmarán un consentimiento informado. Antes de la inscripción, en las cuatro semanas anteriores al inicio de la terapia de estudio, todas las pacientes sufrirán una evaluación de selección que incluirá la historia previa médica y de anticonceptivos, la historia de tabaquismo, el examen físico incluyendo examen pélvico y prueba de Papanicolau, signos vitales y peso, y análisis clínicos incluyendo análisis completo de sangre (CBC), química sérica, perfil lipídico, análisis de orina, y prueba de embarazo en orina.

Todas las evaluaciones de los análisis clínicos (sangre y orina) serán realizadas por un laboratorio central. Todos los investigadores estarán provistos de un manual de laboratorio que explica los procedimientos de muestreo y transporte.

Si se completa la evaluación de selección más de dos semanas antes del inicio de la terapia de estudio, la prueba de embarazo en la orina se debe repetir en la visita 1. Las pacientes con informe de una anomalía en la prueba de Papanicolau serán descalificadas para la inscripción a menos que el investigador decida que los resultados no son clínicamente significativos y que no interfieren con la realización del estudio. La decisión del investigador debe ser documentada. Las pacientes que hayan tenido una prueba de Papanicolau normal en los tres meses anteriores a la inscripción en el estudio no necesitarán repetir la prueba. Una copia de los resultados debe estar disponible en el registro médico de la paciente. Para cualquier paciente con un informe de células insuficientes se debe repetir la prueba y debe ser documentada como normal antes de la inscripción. Las pacientes serán entonces inscritas en el estudio.

Visita 1

La visita 1 tendrá lugar durante la semana final del ciclo menstrual antes de empezar la terapia del estudio (esto es, durante la menstruación para aquellas pacientes que no toman anticonceptivos orales o durante la semana 4 para aquellas pacientes que toman anticonceptivos orales). Durante la visita 1, las pacientes serán asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- DP3-84/30; levonorgestrel 150 µg/EE 30 µg durante 84 días+EE 30 µg durante 7 días
- o
- DP3-84/10; levonorgestrel 150 µg/EE 30 µg durante 84 días+EE 10 µg durante 7 días
- o
- DP3-25/3; levonorgestrel 150 µg/EE 30 µg durante 25 días+EE 30 µg durante 3 días

La asignación del régimen de tratamiento será realizada aleatoriamente mediante el Sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS). La asignación del grupo de tratamiento no será revelada a la paciente antes de que firme el consentimiento informado.

Se realizará de nuevo una prueba de embarazo en orina a las mujeres que fueron seleccionadas más de dos semanas antes de la visita 1. La medicación del estudio será dispensada con instrucciones a la paciente. Se dará un diario electrónico a cada paciente. Cada paciente será entrenada con respecto al uso y cuidado del diario electrónico. Las pacientes serán instruidas para tomar cada dosis de la medicación de estudio y para completar todas las entradas del diario aproximadamente a la misma hora cada día.

Visitas 2-4

Todas las visitas deben tener lugar dentro de los siete días anteriores a la terminación de la medicación de estudio para ese ciclo. Cualquier visita que tenga lugar antes de la semana final del ciclo será registrada como una desviación del protocolo. Cualquier visita que tenga lugar después de la semana final del ciclo que resulte en un fallo de la toma de la medicación de estudio será registrada como una violación del protocolo y causará que la paciente sea retirada del estudio. Cualquier visita que tenga lugar después de la semana final del ciclo pero que no resulte en un fallo de la toma de la medicación de estudio (p.ej., la paciente recibió un suministro de emergencia de la medicación de estudio) será registrada como una desviación del protocolo.

Las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-84/30 o DP3-84/10 se verán en las semanas 13, 26 y 39. Las pacientes asignadas aleatoriamente a DP3-25/30 se verán en las semanas 12, 24 y 36. Durante estas visitas, se preguntará a las pacientes con respecto a efectos adversos, medicaciones concomitantes, cambio en la historia de tabaquismo, y cumplimiento de las instrucciones. Se registrarán los signos vitales y el peso. Se realizará una prueba de embarazo en la orina. La medicación de estudio usada será devuelta y contada por el farmacéutico del estudio o personal designado.

Terminación de la terapia

La evaluación al final del estudio tendrá lugar 1 semana después de la terminación del último ciclo del fármaco de estudio. Las pacientes serán orientadas para utilizar control de natalidad durante el intervalo desde que hayan terminado la medicación del estudio hasta que hayan completado la visita final del estudio. Las pacientes serán sometidas a examen físico incluyendo examen pélvico y prueba de Papanicolau. Se registrarán los signos vitales y el peso. Se obtendrán muestras de sangre y orina para análisis clínicos incluyendo análisis completo de sangre (CBC), química sérica, perfil lipídico, análisis de orina, y prueba de embarazo en orina. La medicación de estudio usada será devuelta y contada por el farmacéutico del estudio o personal designado. Se preguntará a las pacientes con respecto a efectos adversos, medicaciones concomitantes, cambio en la historia de tabaquismo, y cumplimiento de las instrucciones. El diario electrónico debe ser devuelto.

Visita post-estudio

Después de la terminación/retirada del estudio, se hará un seguimiento de las pacientes mediante llamadas telefónicas para comprobar la aparición de embarazo y hasta que el ciclo menstrual vuelva a ser normal. La paciente basándose en las características del ciclo antes de la entrada en el estudio determinará la vuelta al ciclo menstrual normal. El período mínimo de seguimiento será de 3 meses. A las pacientes que decidan utilizar un método anticonceptivo que regule/altere el ciclo menstrual después de la terminación/retirada del estudio se les hará un seguimiento de 3 meses mediante llamadas telefónicas.

Solamente aquellas pacientes que están sufriendo un suceso adverso severo que no ha sido resuelto o aquellas que han quedado embarazadas durante el curso del estudio serán sometidas a seguimiento por visitas clínicas después de la terminación del estudio. Las pacientes que están sufriendo sucesos adversos severos serán sometidas a seguimiento hasta que el suceso haya sido controlado o resuelto satisfactoriamente. A las pacientes que están embarazadas se les hará un seguimiento durante ocho semanas después del parto o de la terminación del embarazo. La evaluación de la salud de los niños será seguida durante ocho semanas después del parto. Este seguimiento puede ser en la forma de un informe escrito realizado por un médico de familia, tocólogo o pediatra. Se registrarán todos los sucesos adversos severos que aparezcan en los tres meses después de la discontinuación de la terapia. Se registrarán los sucesos adversos severos que aparezcan en cualquier momento después de la terminación/discontinuación del estudio si el investigador determina que están relacionados con el fármaco.

Terminación anticipada

Cualquier paciente que se retire o sea retirada del estudio debe devolver la medicación investigacional y el diario electrónico y se le pedirá que complete todos los procedimientos para la visita final. Se hará un seguimiento de todas las pacientes mediante llamadas telefónicas durante 3 meses para comprobar la aparición de embarazo y hasta que el ciclo menstrual vuelva a ser normal. Se hará un seguimiento a todas las pacientes mediante llamadas telefónicas durante tres meses para comprobar la aparición de sucesos adversos severos.

Exámenes y procedimientos

Examen físico, historia médica y ginecológica

5 Se realizará un examen físico y ginecológico completo, incluyendo la prueba de Papanicolau, en la selección y en la terminación de la terapia o después de una retirada anticipada del estudio. Cualquier paciente con una prueba de Papanicolau anormal será descalificada para la inscripción a menos que el investigador decida que los resultados no son clínicamente significativos y que no interfieren con la realización del estudio. La decisión del investigador debe ser documentada. Las pacientes que hayan tenido una prueba de Papanicolau registrada como dentro de los límites normales en los tres meses anteriores a la inscripción en el estudio no necesitarán repetir la prueba. Una copia de los resultados debe estar disponible en el registro médico de la paciente. Cualquier paciente con un informe de células insuficientes debe repetir la prueba y ésta debe ser documentada por el investigador como dentro de los límites normales antes de la inscripción.

15 Análisis clínicos de seguridad

Los análisis clínicos serán realizados en la selección y en la terminación de la terapia o después de una retirada anticipada. Todos los análisis clínicos serán realizados en un laboratorio central. Los análisis clínicos incluyen análisis completo de sangre (CBC), química sérica, perfil lipídico, análisis de orina, y prueba de embarazo en orina. Además, se realizarán pruebas de embarazo en orina en cada visita clínica y a la terminación de la terapia o después de una retirada anticipada del estudio. Todas las pruebas de embarazo en orina se realizarán utilizando el kit de prueba del embarazo Sure Step® (Applied Biotech, Inc.).

Embarazo

25 Se hará seguimiento de todas las pacientes en cuanto a la aparición de embarazo durante tres meses después de la terminación del estudio. Este seguimiento puede ser en la forma de una llamada telefónica. Todos los embarazos que aparezcan a lo largo del estudio o en los tres meses después de la terminación del estudio serán fechados utilizando ultrasonidos para establecer la edad gestacional del feto. Se hará seguimiento de las pacientes que hayan quedado embarazadas a lo largo del estudio debido a un fallo del método, durante ocho semanas después del parto o de la terminación del embarazo. La evaluación de la salud de los niños será seguida durante ocho semanas después del parto. Este seguimiento puede ser en la forma de una conversación telefónica documentada con el pediatra asociado o un informe escrito del pediatra asociado.

35 Diarios electrónicos

Se pedirá a las pacientes que completen diarios electrónicos. El diario electrónico será programado para hacer preguntas específicas relacionadas con el cumplimiento de las instrucciones del estudio, características de la hemorragia y la aparición de síntomas que se asocian comúnmente con la fluctuación hormonal durante el ciclo menstrual. Las preguntas tratarán de las dosis, cumplimiento, características de la hemorragia y síntomas relacionados con las hormonas en la escala de 0-3 o utilizando la escala visual analógica (VAS) de 10 cm.

Para recoger las respuestas de la paciente se utilizarán dispositivos manuales de adquisición de datos. El diario electrónico proporcionará a las pacientes una interfase gráfica, dirigida por menú para introducir la información del diario (así como datos objetivos) utilizando un estilete manual. La entrada de datos será electrónica y los campos clave deben ser completados de forma apropiada antes de permitir que la paciente termine el registro. Cada registro será cargado mediante conexión a la red por teléfono.

50 El diario electrónico incorporará una alarma para recordar a la paciente cuando debe completar sus registros. Los tiempos de alarma serán fijados por el sitio y pueden ser específicos según la preferencia de la paciente. La paciente recibirá instrucciones para completar un diario cada día. No se permitirá la entrada retrospectiva de datos; los registros no se pueden completar los días previos. Una vez que se ha completado cada pregunta la paciente confirmará la respuesta y no se le permitirá volver a esa pregunta para modificarla.

55 La información a ser recogida sobre los síntomas relacionados con hormonas procede del Calendar of Premenstrual Experiences (COPE) y Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Forth Edition (DSM-IV).

60 La validez y fiabilidad del instrumento COPE fue evaluada por Mortola, et al., *Obstet. Gynecol.* 89:179-83 (1990), quien le administró a lo largo de dos ciclos ovulatorios consecutivos a 36 mujeres estrictamente seleccionadas con PMS y a 18 controles. La validez de las escalas visuales analógicas aplicadas a los síntomas psicológicos asociados con el PMDD ha sido documentada previamente.

Modificaciones del tratamiento basadas en la toxicidad

65 No se espera ninguna toxicidad significativa de la medicación de estudio. Sin embargo, si la paciente desarrolla cualquier síntoma o cualquier parámetro de análisis clínico anormal atribuido al fármaco, que sea

considerado por la paciente y/o por el médico de gravedad inaceptable, entonces se debe discontinuar la medicación del estudio.

Medicaciones concomitantes

Se preguntará a las pacientes sobre el uso de medicación concomitante en las llamadas telefónicas mensuales y en las visitas clínicas trimestrales. El uso de toda medicación concomitante (tanto de prescripción como sin receta (OTC), incluyendo las medicaciones de plantas medicinales y los suplementos nutricionales) debe ser informado durante el estudio, y registrado en el formato de registro de casos del paciente (CRF).

Las pacientes que necesiten la iniciación de una terapia crónica con fármacos que se sabe que interactúan con los anticonceptivos orales serán retiradas del estudio. Las pacientes que necesiten terapia intermitente con fármacos que se sabe que interactúan con los anticonceptivos orales (p.ej. terapia con antibióticos) permanecerán en el estudio y recibirán orientaciones con respecto a la necesidad de protección anticonceptiva adicional durante todo el ciclo. Las pacientes recibirán la lista de medicaciones que se sabe que interactúan con los anticonceptivos orales y recibirán instrucciones para notificar al coordinador del estudio tan pronto como le sea prescrita la medicación para recibir las orientaciones apropiadas. La notificación y las orientaciones se pueden realizar por vía telefónica y deben ser documentadas en el CRF del paciente. Aquellos ciclos en los que se toman fármacos que se sabe que interactúan con la terapia de anticonceptivos orales no serán utilizados en el cálculo de la tasa de embarazos.

El uso de píldoras anticonceptivas de emergencia (“las píldoras del día después”) está prohibido en el estudio. Los datos de cualquier paciente que utiliza píldoras anticonceptivas distintas de las proporcionadas para el estudio no serán incluidos en el cálculo de la tasa de embarazos para ese ciclo.

Informe de sucesos adversos

Un suceso adverso (AE) es cualquier reacción, efecto secundario, u otro suceso indeseable que aparece en conjunción con el uso de un fármaco, producto biológico o agente de diagnóstico en los seres humanos, sea o no considerado el suceso como relacionado con el fármaco.

Un suceso adverso severo (SAE) es aquel que cumple uno cualquiera de los siguientes criterios:

- Es mortal o potencialmente mortal
- Necesita o prolonga la hospitalización de un paciente
- Produce una persistente o significativa discapacidad/incapacidad
- Anomalía congénita

El término “potencialmente mortal” en la definición de “severo” se refiere a un suceso en el que el paciente estuvo en riesgo de muerte en el momento del suceso; no se refiere a un suceso que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más severo. Se debe hacer uso del juicio médico y científico para decidir si un suceso médico importante es severo. Aunque el suceso puede no ser inmediatamente potencialmente mortal, mortal, o acabar en hospitalización, se debe considerar serio cuando pone en peligro al paciente, o necesita una intervención para evitar un resultado serio como se ha definido antes.

El período de información de sucesos adversos para este estudio empieza en la visita de inscripción y termina en la visita clínica final. El período de información de sucesos adversos severos continuará durante 3 meses después de la visita clínica final. Todos los sucesos adversos severos serán seguidos hasta su resolución o hasta que el investigador evalúe el suceso adverso severo como crónico o estable.

Una condición preexistente (esto es, un trastorno presente antes de que empezara el período de información de sucesos adversos y anotado en el formato físico y de historia médica de pretratamiento) no debe ser registrada como suceso adverso a menos que la condición empeore o aumente la frecuencia de los episodios durante el período de información de sucesos adversos.

Durante el estudio los sucesos adversos serán informados a través de las llamadas telefónicas mensuales y de las visitas clínicas trimestrales. Se debe proporcionar un número de teléfono a las pacientes que deseen informar de un suceso adverso entre las llamadas telefónicas y las visitas clínicas programadas.

Reivindicaciones

- 5 1. Un método anticonceptivo en una mujer quien lo necesite, el cual consiste en la administración a la mujer de una dosis que comprende una combinación de estrógeno y progestina durante un período de 21 días consecutivos, seguidos por la administración oral de una dosis que comprende estrógeno durante un período de 7 días consecutivos, donde:
- 10 el estrógeno que se administra en combinación con progestina durante el período de 21 días consecutivos se administra en una cantidad diaria equivalente a 5 µg a 50 µg de etinilestradiol, el estrógeno que se administra durante un período de 7 días consecutivos se administra en una cantidad diaria equivalente a 5 µg a 50 µg de etinilestradiol, y la progestina que se administra durante un período de 21 días consecutivos se administra en una cantidad diaria equivalente a 50 µg a 1500 µg de desogestrel.
- 15 2. El método según la reivindicación 1, en el que el estrógeno que se administra en combinación con progestina se administra en una cantidad diaria equivalente a una cantidad seleccionada del grupo, consistente en: 10 µg a 50 µg de etinilestradiol, 10 µg a 30 µg de etinilestradiol y 30 µg de etinilestradiol.
- 20 3. El método según la reivindicación 1, en el que el estrógeno que se administra durante un período de 7 días consecutivos se administra en una cantidad diaria equivalente a una cantidad seleccionada del grupo, consistente en: 10 µg de etinilestradiol y 30 µg de etinilestradiol.
- 25 4. El método según la reivindicación 1, en el que la progestina que se administra en combinación con estrógeno se administra en una cantidad diaria equivalente a una cantidad seleccionada del grupo, consistente en: 50 µg a 150 µg de desogestrel y 150 µg de desogestrel.
- 30 5. El método según la reivindicación 1, en el que el estrógeno es etinilestradiol y la progestina es desogestrel.
6. El método según la reivindicación 1, en el que la combinación de estrógeno y progestina, y el estrógeno que se administra durante un período de 7 días consecutivos, ambos se administran monofásicamente.
- 35 7. El método según las reivindicaciones 1 ó 6, en las que el estrógeno que se administra durante un período de 7 días consecutivos es una dosis seleccionada del grupo que consiste en: una dosis que comprende el estrógeno sin progestina y una dosis que consiste en estrógeno y uno o más excipientes farmacéuticos.
- 40 8. Un kit que consiste en (a) 21 formas de dosis oral que comprenden una combinación de estrógeno y progestina y (b) 7 formas de dosis oral que comprenden el estrógeno, en las que:
- 45 el estrógeno en cada una de las formas de dosis oral en (a) está presente en una cantidad diaria equivalente a 5 µg a 50 µg de etinilestradiol, el estrógeno en cada una de las formas de dosis oral en (b) está presente en una cantidad diaria equivalente a 5 µg a 50 µg de etinilestradiol, La progestina de cada una de las formas de dosis oral en (a) está presente en una cantidad diaria equivalente a 50 µg a 1500 µg de desogestrel, y las formas de dosis oral en (a) y (b) se organizan en una secuencia fija que corresponde a las etapas de administración diaria.
- 50 9. El kit de reivindicación 8, donde el estrógeno en cada una de las formas de dosis oral en (a) está presente en una cantidad diaria equivalente a una cantidad seleccionada del grupo que consiste en: 10 µg a 50 µg de etinilestradiol, 10 µg a 30 µg de etinilestradiol, y 30 µg de etinilestradiol.
- 55 10. El kit de reivindicación 8, donde el estrógeno en cada una de las formas de dosis oral en (b) está presente en una cantidad diaria equivalente a una cantidad seleccionada del grupo que consiste en: 10 µg de etinilestradiol y 30 µg de etinilestradiol.
- 60 11. El kit de reivindicación 8, donde la progestina en cada una de las formas de dosis oral en (a) está presente en una cantidad diaria equivalente a una cantidad seleccionada del grupo que consiste en: 50 µg a 150 µg de desogestrel y 150 µg de desogestrel.
12. El kit de la reivindicación 8, donde el estrógeno es etinilestradiol y la progestina es desogestrel.
- 65 13. El kit de la reivindicación 8, donde cada una de las formas de dosis oral en (a) y (b) es para administración monofásica.
14. El kit de las reivindicaciones 8 ó 13, donde cada una de las formas de dosis oral en (b) está presente en una

forma de dosis oral seleccionada del grupo, que consiste en: una forma de dosis oral que comprende el estrógeno sin progestina y una forma de dosis oral que consiste en estrógeno y uno o más excipientes farmacéuticos.

15. El kit de la reivindicación 14, donde cada una de las formas de dosis oral en (a) y (b) es un comprimido.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65