



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **2707**

BUENOS AIRES, **27 MAY 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019880-09-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T.

DISPOSICIÓN N°

2707

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2707

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RUBI y nombre/s genérico/s VALERATO DE ESTRADIOL 3 MG, VALERATO DE ESTRADIOL 2MG + DIONOGEST 2MG, VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG, VALERATO DE ESTRADIOL 2MG + DIONOGEST 3 MG, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorizanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma
legal vigente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

2707

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019880-09-5

DISPOSICIÓN Nº:

2707

DR. CARLOS CHIALE
INVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2707**

Nombre comercial: RUBI.

Nombre/s genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 3 MG, VALERATO DE ESTRADIOL 2MG + DIONOGEST 2MG, VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG, VALERATO DE ESTRADIOL 2MG + DIONOGEST 3 MG.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (AMARILLO OSCURO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI.

Clasificación ATC: G03AB.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

Concentración/es: 3 MG de ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 45.192 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2895 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, ALMIDON DE MAIZ 19.368 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7003 1.9305 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2) (ROJO CLARO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: G03AB .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL.

Concentración/es: 2.0 MG de ESTRADIOL VALERATO, 2.0 MG de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2.0 MG, DIENOGEST 2.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 44.604 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.100 MG, OPADRY Y5-1-7003 1.9602 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, ALMIDON DE MAIZ 19.116 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.7.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [3] (ROJO OSCURO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: G03AB .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL

Concentración/es: 1.00 MG de ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 1.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 46.592 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.2985 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, ALMIDON DE MAIZ 19.968 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7003 1.9305 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [4] (AMARILLO CLARO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: G03AB .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL

Concentración/es: 2.00 MG de ESTRADIOL VALERATO, 3.00 MG de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2.00 MG, DIENOGEST 3.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 43.904 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.0998 MG, OPADRY Y5-1-7003 1.9602 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, ALMIDON DE MAIZ 18.816 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.7.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [5] (BLANCO –INERTE).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: N/C.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.800 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, OPADRY Y5-1-7003 1.980 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, CELACTOSA 78.200 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Periodo de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **2707**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2707**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2707



Proyecto de Rótulo y Etiqueta:

RUBI®
Valerato de estradiol-Dienogest
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos
(2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro,
5 comprimidos recubiertos rojo claro, 17
comprimidos recubiertos amarillo claro, 2
comprimidos recubiertos rojo oscuro y 2
comprimidos recubiertos blancos)

Composición:

Cada comprimido recubierto amarillo oscuro (activo) contiene:

Valerato de estradiol	3 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	45,192 mg
Almidón de maíz	19,368 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro amarillo	0,2895 mg
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9305 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg

Cada comprimido recubierto rojo claro (activo) contiene:

Valerato de estradiol	2 mg
Dienogest	2 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	44,604 mg
Almidón de maíz	19,116 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro rojo	0,100 mg
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9602 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg

Cada comprimido recubierto amarillo claro (activo) contiene:

Valerato de estradiol	2 mg
Dienogest	3 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	43,904 mg
Almidón de maíz	18,816 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0998 mg

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.A.F. N° 1957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.084.088

2707



Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9602 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg

Cada comprimido recubierto rojo oscuro (activo) contiene:

Valerato de estradiol	1 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	46,592 mg
Almidón de maíz	19,968 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro rojo	0,2985 mg
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9305 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inerte) contiene:

Celactosa 80	78,200 mg
Croscarmelosa sódica	0,800 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1 7003 Blanco	1,980 mg
Opaglos GS 2-0700	0,020 mg

Posología: ver prospecto interno

Lote N°:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30° C.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

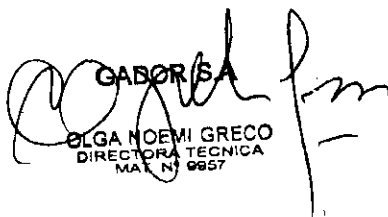
Darwin 429 (C1414CUI) C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Arengreen 830 (C1405CYH) C.A.B.A.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

GADOR S.A.

ADELMO E. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I.: 4.084.088

Proyecto de prospecto interior del envase:



RUBI®
Valerato de estradiol-Dienogest
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido recubierto amarillo oscuro (activo) contiene:

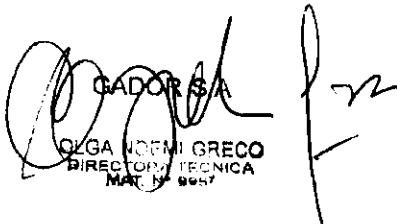
Valerato de estradiol	3 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	45,192 mg
Almidón de maíz	19,368 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro amarillo	0,2895 mg
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9305 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg


Cada comprimido recubierto rojo claro (activo) contiene:

Valerato de estradiol	2 mg
Dienogest	2 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	44,604 mg
Almidón de maíz	19,116 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro rojo	0,100 mg
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9602 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg

Cada comprimido recubierto amarillo claro (activo) contiene:

Valerato de estradiol	2 mg
Dienogest	3 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	43,904 mg
Almidón de maíz	18,816 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0998 mg
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9602 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. N° 4.004.066

2707



Cada comprimido recubierto rojo oscuro (activo) contiene:

Valerato de estradiol	1 mg
Excipientes.	
Lactosa monohidrato	46,592 mg
Almidón de maiz	19,968 mg
Polivinilpirrolidona	3,200 mg
Óxido de hierro rojo	0,2985 mg
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	8,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1-7003 Blanco	1,9305 mg
Opaglos GS 2-0700	0,0200 mg

Cada comprimido recubierto blanco (inerte) contiene:

Celactosa 80	78,200 mg
Croscarmelosa sódica	0,800 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Estearato de magnesio	0,800 mg
Opadry Y S-1 7003 Blanco	1,980 mg
Opaglos GS 2-0700	0,020 mg

ACCION TERAPEUTICA:

ANOVULATORIO

CODIGO ATC:

G03AB (progestágenos y estrógenos, preparados secuenciales)

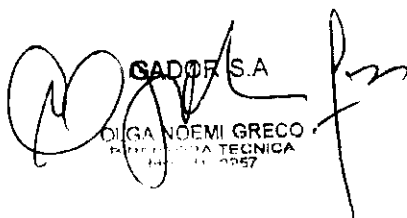
INDICACIONES:

Anticonceptivo hormonal oral .

ACCION FARMACOLOGICA:

Propiedades farmacodinámicas:

El efecto sinérgico del uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) desde el comienzo del ciclo ovárico, inhibe la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotrofinas. Específicamente, los progestágenos inhiben la liberación de hormona luteinizante (LH), necesaria para la ovulación, y los estrógenos inhiben la liberación de hormona folículoestimulante (FSH). Como resultado de estos cambios, generalmente se inhibe la ovulación. Otro efecto incluye la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período


 GADOF S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 REPRESENTANTE TECNICA
 1997-01-01-0057

GADOF S.A.

 ADELMO C. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.084.086 2 de 41

2707



ovulatorio. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) actúan inhibiendo a las gonadotrofinas.

En estudios clínicos realizados con anticonceptivos orales combinados conteniendo valerato de estradiol / dienogest en la Unión Europea y en EEUU/Canadá se calcularon los siguientes índices de Pearl:

Índice de Pearl (edad entre 18 y 50 años)

Fallo del método: 0,42 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,77)

Fallo del método + fallo de la usuaria: 0,79 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 1,23)

Índice de Pearl (edad entre 18 y 35 años)

Fallo del método: 0,51 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,97)

Fallo del método + fallo de la usuaria: 1,01 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 1,59)

El valerato de estradiol es un estrógeno, un éster del 17 β -estradiol humano natural (0,76 mg de 17 β -estradiol corresponde a 1 mg de valerato de estradiol). El valerato de estradiol es diferente del etinilestradiol o el mestranol (su profármaco), que se usan en otros AOC debido a la ausencia de un grupo etinilo en la posición 17 α .

El dienogest es un derivado de la nortestosterona sin actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide significativa in vivo. A pesar de su baja afinidad con el receptor de la progesterona (10% de afinidad relativa), el dienogest se une al receptor de la progesterona del útero humano, y tiene una fuerte actividad progestágena in vivo. Con actividad antiandrogénica de aproximadamente una tercera parte de la actividad del acetato de ciproterona.

Propiedades farmacocinéticas:

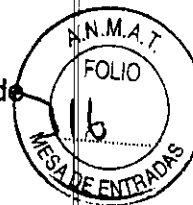
Valerato de estradiol

- **Absorción**

La absorción del valerato de estradiol, luego de su administración por vía oral, es completa. Se hidroliza a estradiol y ácido valérico durante su absorción a través de la mucosa intestinal o en el primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol y a sus metabolitos estrona y estriol. Después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg valerato de

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
INGENIERA TECNICA
D.N.I. Nº 9987

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR 3 de 41
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088



estradiol en el "Día 1", se alcanza una concentración sérica máxima de 70,6 pg/ml entre 1,5 y 12 horas.

- **Metabolismo**

El ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Aproximadamente el 3% de la dosis está biodisponible directamente como estradiol, luego de su administración por vía oral. El estradiol sufre un extenso efecto de primer paso, y de la dosis administrada una parte considerable se metaboliza en la mucosa gastrointestinal. Aproximadamente el 95% de la dosis administrada por vía oral se metaboliza previamente a su ingreso en la circulación sistémica. La estrona, el sulfato de estrona y el glucurónido de estrona son los principales metabolitos.

- **Distribución**

En el suero, el 38% del estradiol se fija a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales); el 60%, a la albúmina, y del 2 al 3% circula en forma libre. Las concentraciones séricas de la SHBG, pueden ser ligeramente inducidas por el estradiol (dosis-dependiente). El volumen de distribución aparente es de 1,2 l/kg luego de la administración por vía intravenosa.

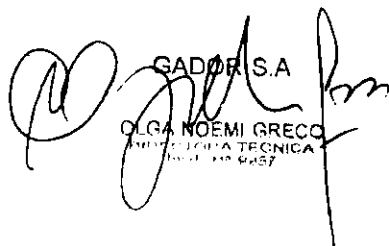
- **Eliminación**

El estradiol circulante, tiene una vida media plasmática de 90 minutos aproximadamente. Sin embargo, la vida media terminal del estradiol luego de la administración por vía oral está dentro del intervalo de 13 a 20 horas. Esta situación es la resultante de la gran cantidad circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno, y de la recirculación enterohepática.

La excreción del estradiol y sus metabolitos es principalmente urinaria, y aproximadamente el 10% se excreta en las heces.

- **Condiciones en estado estacionario**

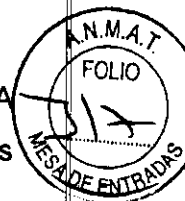
Los niveles de SHBG afectan a la farmacocinética del estradiol. En las mujeres jóvenes, los niveles de estradiol determinados en el plasma consisten en una mezcla del estradiol generado por el AOC y el estradiol endógeno. En la fase de tratamiento con 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest, en estado estacionario la concentración sérica

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 INGENIERA TECNICA
 D.N.I. 4.004.088

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACA
 APODERADO
 D.N.I. 4.004.088

2707



máxima de estradiol es de 66,0 pg/ml, y el promedio es de 51,6 pg/ml. A lo largo del ciclo de 28 días se mantuvieron estables las concentraciones mínimas de estradiol, entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.

Dienogest

- **Absorción**

La absorción por vía oral de dienogest se realiza rápidamente y en forma casi completa. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 90,5 ng/ml, se alcanzan una hora luego de la administración oral, de un comprimido que contiene 2 mg de valerato de estradiol + 3 mg de dienogest. Presenta una biodisponibilidad aproximada de 91%. La farmacocinética del dienogest dentro del intervalo de dosis de 1mg - 8 mg es dosis-dependiente.

La ingesta de alimentos concomitante con la toma de dienogest no tiene efectos clínicos relevantes sobre la velocidad y cantidad de dienogest absorbido.

- **Distribución**

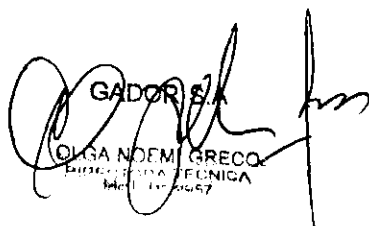
En suero, el dienogest circula el 90% unido a la albúmina de manera inespecífica, y el 10% lo hace en forma libre, aproximadamente.


El dienogest no se une a las proteínas de transporte específicas, SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y CBG (globulina transportadora de corticosteroides). El volumen de distribución en estado estacionario (V_d,ss) del dienogest es de 46 litros después de la administración de 85 μ g de 3 H-dienogest por vía intravenosa.

- **Metabolismo**

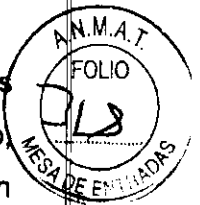
El dienogest es mayoritariamente metabolizado por el CYP3A4, de forma casi completa por las vías del metabolismo de los esteroides (conjugación e hidroxilación). Los metabolitos inactivos, se excretan rápidamente por lo que el dienogest corresponde a la fracción principal en el plasma, representando aproximadamente el 50% de los compuestos circulantes derivados del dienogest. El aclaramiento total después de la administración por vía intravenosa de 3 H-dienogest es de 5,1 l/h.

- **Eliminación**


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
FARMACIA TECNICA
Mall. 10-2057


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

2707



La vida media plasmática del dienogest es de 11 horas aproximadamente. Sólo el 1% del dienogest se excreta inalterado consecuencia de su amplio metabolismo. Después de la administración oral de 0,1 mg/kg el cociente de excreción urinaria/ fecal es de aproximadamente 3:1. El 42% de la dosis se elimina en las 24 primeras horas; el 63% en 6 días por excreción renal; y un 86% de la dosis se excreta por orina y heces después de 6 días.

- **Condiciones en estado estacionario**

El estado estacionario se alcanza después de 3 días de la misma dosificación de 2 mg de valerato de estradiol combinado con 3 mg de dienogest. En el estado estacionario, la concentración sérica promedio es de 33,7 ng/ml, la valle es de 11,8 ng/ml y la máxima es de 82,9 ng/ml. Se determinó que el factor de acumulación medio del AUC (0-24 h) es de 1,24. Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética del dienogest.

Poblaciones especiales

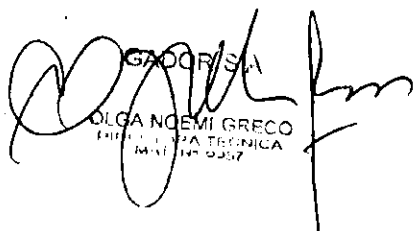
No se ha investigado la farmacocinética de la presente combinación de AOC en pacientes con la función hepática o renal alterada.

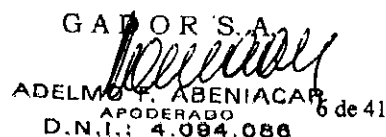
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora, con un poco de líquido. Los comprimidos se tomarán de forma continuada, un comprimido al día durante 28 días consecutivos. El envase nuevo se empezará el día siguiente de finalizada la toma del último comprimido del envase previo. La hemorragia por privación suele presentarse durante la toma de los últimos comprimidos del envase y es posible que no haya finalizado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar con RUBI®

- En caso de no haber utilizado ningún anticonceptivo hormonal en el mes previo.


GADOR S.A.
DOLGA NOEMI GRECO
FARMACIA TECNICA
MESA DE ENTENDIDOS


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.084.086 6 de 41

2707

Empezar a tomar los comprimidos el día 1 del ciclo natural de la mujer (primer día del sangrado menstrual).

- En caso de sustituir otro método anticonceptivo combinado (AOC/anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico).

Se deberá comenzar la toma de los comprimidos de RUBI® el día posterior a la toma del último comprimido que contiene los principios activos, del AOC que será sustituido. En caso de sustituir el uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, deberá iniciar la toma de RUBI® el día de su retiro.

En caso de sustituir un método basado en gestágenos exclusivamente (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI).

La sustitución de la píldora de progestágenos solos se puede realizar cualquier día. La sustitución de un implante o de un SLI, se realizará el mismo día de su retiro y si la sustitución es de un inyectable, se realizará el día que corresponda la siguiente inyección. Se debe recomendar en todos estos casos, durante los 9 primeros días de toma de comprimidos, el uso adicional de un método de barrera.

- Luego de un aborto en el primer trimestre.

Se puede iniciar la toma de RUBI® inmediatamente, sin la necesidad de tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- Luego del parto o un aborto en el segundo trimestre.

Es recomendable iniciar la toma de RUBI® 21 a 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. En caso de hacerlo más tarde, se recomienda que durante los 9 primeros días, se utilice adicionalmente un método de barrera. Si la relación sexual ya ha tenido lugar, es necesario descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar la aparición de su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

- Si el olvido de la toma corresponde a los comprimidos placebo (sin principios activos/ blancos) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados, para evitar prolongar la toma de los comprimidos activos sin intencionalidad.

GADON S.A.
D. IGA NOEMI GRECO
D. IGA NOEMI GRECO
D. IGA NOEMI GRECO

GADON S.A.
ADELMO C. ABENTACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086 7 de 41

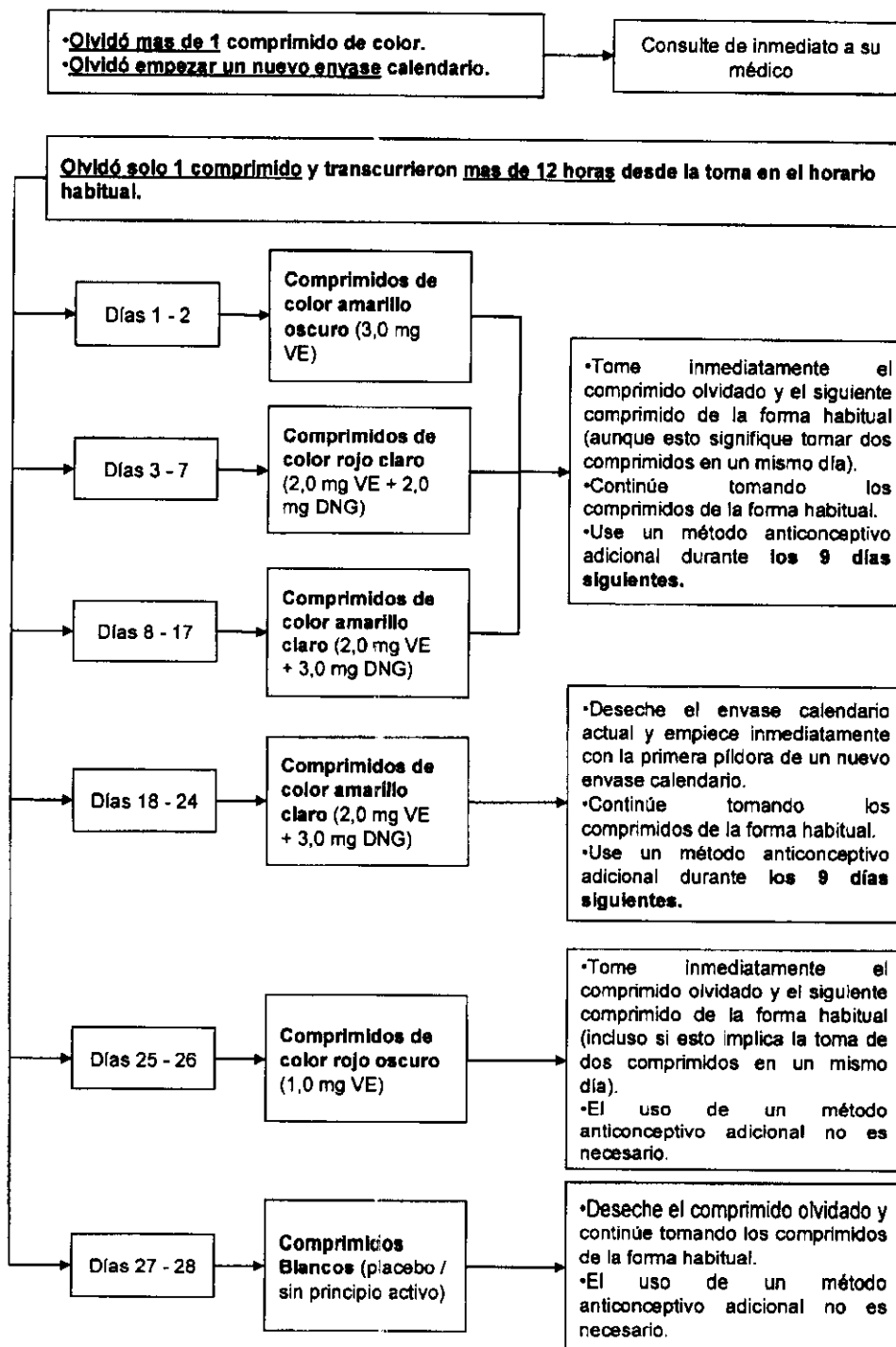
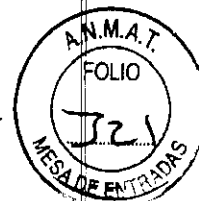




- Si el olvido de la toma corresponde a los comprimidos activos:
 - Si el retraso en la toma de algún comprimido es menor de 12 horas, la protección anticonceptiva no se ve reducida. Se debe tomar el comprimido tan pronto se advierta el olvido, y los siguientes comprimidos debe tomarlos a la hora habitual.
 - Si el retraso en la toma de algún comprimido es mayor de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. Se debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto se advierta el olvido, incluso si esto implica la toma de dos comprimidos a la vez. A continuación, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Dependiendo del día del ciclo en que haya ocurrido el olvido de la toma del comprimido, se deberán utilizar medidas anticonceptivas adicionales (por ejemplo, un método de barrera como el preservativo), según se describe en el esquema mas abajo. No deben tomarse más de dos comprimidos por día.
 - Si olvidó empezar un nuevo envase calendario o si olvidó tomar los comprimidos del envase calendario durante los días 3-9, podría estar embarazada (si mantuvo relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido). En términos generales cuantos más comprimidos se olviden (aquellos conteniendo los dos principios activos, [días 3-24]), y más cerca estén de la fase de comprimidos placebo, mayor será el riesgo de embarazo. Si olvidó tomar varios comprimidos, y posteriormente al finalizar el envase calendario/ comienzo del nuevo envase, no presenta hemorragia de privación, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GREGO
 DIRECTORA GENERAL
 MAT. N° 5557

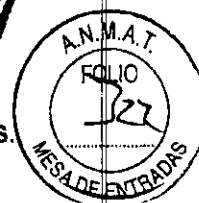
GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR 8 de 41
 APODERADO
 D.N.I.: 4.084.086



VE = valerato de estradiol DNG = dienogest

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 APODERADA
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086 9 de 41



Población pediátrica

No hay datos disponibles sobre el uso en adolescentes menores de 18 años.

Consejo en las alteraciones gastrointestinales

En el caso de presentarse alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), puede que la absorción resulte incompleta, por lo que se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo se produjeran vómitos, se deberá tomar lo antes posible el siguiente comprimido; si fuera posible, en un lapso de tiempo no mayor de 12 horas después del horario habitual de toma). Si el tiempo transcurrido fuera mayor de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos (sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"). Si la mujer no deseara cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar de otro envase el/los comprimido/s correspondiente/s necesario/s.

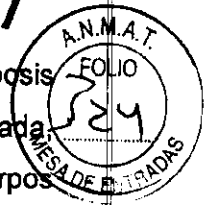
CONTRAINDICACIONES:

Las combinaciones de anticonceptivos orales (AOC) no deben administrarse en las circunstancias que se indican a continuación; y si cualquiera de ellas apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

- Antecedentes o presencia de trombosis venosa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Antecedentes o presencia de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho o accidente isquémico transitorio)
- Antecedentes o presencia de accidente cerebrovascular (ACV).
- Presencia de factores de riesgo graves (uno o más) o múltiples, de trombosis (venosa o arterial), como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia grave

[Signature]
 CLICA NOEMI GREGO
 COORDINADORA TÉCNICA

GABOR S.A.
[Signature]
 ADELMO F. ABENIACAR 10 de 41
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.000



- Predisposición (hereditaria o adquirida) para padecer trombosis (venosas o arteriales), como ser: resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus), hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C y déficit de proteína S.
- Antecedentes o presencia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave.
- Antecedentes o presencia de enfermedad hepática grave, cuando las pruebas de función hepática no hayan normalizado sus valores.
- Antecedentes o presencia de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Sospecha o conocimiento de procesos malignos, influenciados o dependientes de hormonas sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal de origen incierto.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o excipientes.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias y Precauciones". Según su frecuencia de presentación clasificadas como: *frecuentes* ($\geq 1/100$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), *raras* ($< 1/1.000$). Se han comunicado las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: *poco frecuentes:* Infección fúngica, candidiasis vaginal, infección vaginal; *raras:* candidiasis, herpes simple, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, tiña versicolor, infección del tracto urinario, vaginitis bacteriana, infección micótica vulvovaginal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *poco frecuentes:* aumento del apetito; *raras:* retención de líquidos, hipertrigliceridemia.

Trastornos psiquiátricos: *poco frecuentes:* depresión/humor, deprimido, disminución de la libido, trastorno mental, cambios del humor; *raras:* labilidad afectiva, agresión, ansiedad, disforia, aumento de la libido, nerviosismo, intranquilidad, trastorno del sueño estrés.

GADOR S.A.
D. CA. NOEMI GRECO
D. N. I.: 4.094.086

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



Trastornos del sistema nervioso: *frecuentes:* cefalea (incluye cefalea tensional); *poco frecuentes:* mareo; *raras:* disminución de la atención, parestesia, vértigo.

Trastornos oculares: *raras:* intolerancia a las lentes de contacto.

Trastornos vasculares: *poco frecuentes:* hipertensión, migraña (incluye migraña con aura y sin aura); *raras:* sangrado de venas varicosas, sofocos, hipotensión, dolor venoso.

Trastornos gastrointestinales: *frecuentes:* dolor abdominal (incluye distensión abdominal); *poco frecuentes:* diarrea, náuseas, vómitos; *raras:* estreñimiento, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Trastornos hepatobiliares: *raras:* aumento de la alanina aminotransferasa, hiperplasia nodular focal del hígado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *frecuentes:* acné; *poco frecuentes:* alopecia, prurito (incluye prurito generalizado y exantema prurítico), exantema (incluye exantema macular); *raras:* reacción alérgica cutánea (incluye dermatitis alérgica y urticaria), cloasma, dermatitis, hirsutismo, hipertrichosis, neurodermatitis, trastorno de la pigmentación, seborrea, trastorno cutáneo (incluye tirantez cutánea).

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: *raras:* dolor de espalda, espasmos musculares, sensación de pesadez.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: *frecuentes:* amenorrea, molestias en las mamas (incluye dolor mamario, trastorno y dolor de pezones), dismenorrea, metrorragia (sangrado intermenstrual, incluye menstruación irregular); *poco frecuentes:* aumento de tamaño de la mama, masa mamaria, displasia cervical, metrorragia funcional, dispareunia, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, trastorno menstrual, quiste ovárico, dolor pélvico, síndrome premenstrual, leiomioma uterino, espasmo uterino, secreción vaginal, sequedad vulvovaginal; *raras:* neoplasma benigno de mama, quiste de mama, sangrado coital, galactorea, hemorragia genital, hipomenorrea, retraso de la menstruación, ruptura de quiste ovárico, sensación de quemadura vaginal, sangrado uterino/vaginal incluye manchado, olor vaginal, molestia vulvovaginal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *raras:* linfadenopatía.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *poco frecuentes:* irritabilidad, edema; *raras:* dolor de pecho, fatiga, malestar.

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086



Exploraciones complementarias: *frecuentes:* aumento de peso; *poco frecuentes:* disminución de peso

Los efectos adversos graves en las usuarias de AOC, se describen en la sección "advertencias y precauciones":

- Trastornos tromboembólicos venosos y arteriales;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Cloasma;
- Deterioro o aparición de cuadros, en los que no resulta concluyente la asociación con un AOC: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, migraña, epilepsia, mioma uterino, lupus eritematoso sistémico, porfiria, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática;
- Los trastornos de la función hepática, agudos o crónicos, pueden requerir la suspensión de la toma de AOC hasta que retornen a la normalidad los marcadores de la función hepática.
- Los estrógenos exógenos pueden exacerbar o inducir los síntomas de angioedema, en mujeres con angioedema hereditario.

En el tratamiento con AOC que contienen etinilestradiol, se han presentado casos de eritema nodoso, eritema multiforme, hipersensibilidad y secreción mamaria, por lo que no puede descartarse su posibilidad de aparición en el tratamiento con RUBI®.

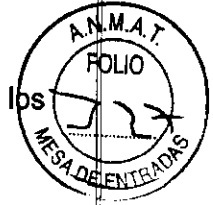
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Ante una situación de riesgo, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular, antes de que decida empezar a usarlos. En caso de aparición, agravamiento, o exacerbación de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

Las siguientes advertencias y precauciones, derivan de datos clínico-epidemiológicos de los AOC que contienen etinilestradiol, desconociéndose su aplicabilidad en los AOC que contienen la presente combinación hormonal. No

GADDESA
OLGA NOEMIA
DIRECTORA
MAT. N° 0001

GADDESA
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.004.000



existen hasta el momento estudios epidemiológicos sobre los efectos de los AOC que contienen estradiol/ valerato de estradiol.

• **Trastornos circulatorios:**

En estudios epidemiológicos se ha observado una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas.

Durante el empleo de cualquier AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), cuyo riesgo es mayor durante el primer año de utilización. Puede manifestarse como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (0,05mg de etinilestradiol) es de 2-4 por 10.000 mujeres/año (estimación que varía dependiendo del progestágeno), frente a 0,5-1 por 10.000 mujeres/año en las mujeres no usuarias de AOC. La incidencia de TEV asociada al embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas/año. El TEV tiene una mortalidad asociada del 1-2%.

El tromboembolismo arterial, puede manifestarse por ejemplo como infarto de miocardio o accidente isquémico transitorio.

Actualmente se desconoce el riesgo de TEV durante el uso de RUBI®

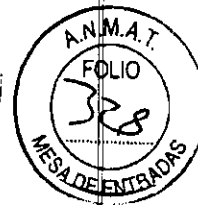
Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC.

Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser:

- dolor y/o inflamación uno solo de los miembros inferiores
- dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no
- disnea repentina
- tos de inicio repentino
- abdomen agudo.
- cefalea no habitual, intensa y prolongada
- pérdida súbita de la visión, completa o parcial
- diplopía

GADORS S.A.
 D.ª NOEMI GREGO
 D.ª INGENIERA TECNICA
 19.0857

GADORS S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR 14 de 41
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086



- alteraciones del habla o afasia
- vértigo
- colapso con o sin convulsiones focales
- debilidad o entumecimiento marcado que afecta repentinamente a un lado o una parte del cuerpo
- trastornos motores

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos en usuarias de AOC aumenta con los siguientes factores:

- edad
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en miembros inferiores o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Si no se ha suspendido el uso del AOC con la adecuada antelación, deberá considerarse la posibilidad de un tratamiento antitrombótico.
- antecedentes familiares positivos (p. ej., casos de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC.
- obesidad con IMC (índice de masa corporal) superior a 30 kg/m².

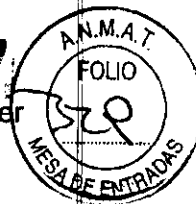
No hay consenso sobre el posible papel, que en la aparición o progresión de la trombosis venosa, tienen las venas varicosas y la tromboflebitis superficial.

El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales o un ACV (accidente cerebrovascular) en usuarias de AOC aumenta con los siguientes factores:

- edad
- tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC)
- obesidad con IMC (índice de masa corporal) superior a 30 kg/m².
- antecedentes familiares positivos (p. ej., casos de tromboembolismo arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser

GADOR S.A.
 PILGA NOEMI GARCIA
 D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.088 15 de 41



remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC.

- migraña
- dislipoproteinemia
- hipertensión
- fibrilación auricular
- enfermedad valvular cardiaca

También puede constituir una contraindicación, la presencia de múltiples factores de riesgo o de un factor de riesgo grave, de enfermedad venosa o arterial.

Asimismo, hay que tener en consideración la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. A todas las usuarias de AOC se les debe recomendar específicamente, que en caso de observar posibles síntomas de trombosis, se pongan inmediatamente en contacto con su médico. Si se sospecha o confirma una trombosis, el uso de AOC debe ser suspendido. Debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos) se instaurará un método de anticoncepción alternativo.

Durante el puerperio hay aumento del riesgo de tromboembolismo venoso que es necesario tener en cuenta.

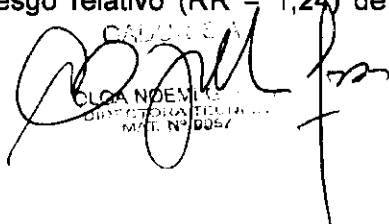
Otras causas médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC.

- **Tumores**

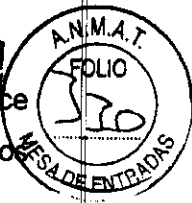
En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo (> 5 años), pero se sigue debatiendo acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual u otros factores de confusión como el virus del papiloma humano (VPH).

Según un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en


CLAUDIA NOEMÍ
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO
MÉDICO N° 0057

GADOR'S A. 16 de 41

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.091.086



mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC.

La frecuencia de cáncer de mama diagnosticado es algo mayor en usuarias de los AOC. Dado que esta patología es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño comparado con el riesgo total de contraer cáncer de mama. No se conoce la relación con el uso de los AOC.

En usuarias de AOC, es rara la observación de tumores hepáticos benignos, y lo es aún más la de malignos, que en casos aislados, han provocado hemorragias intraabdominales con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial, en mujeres que toman AOC y que presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intraabdominal.

• **Otras advertencias**

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la tensión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando se alcancen valores de tensión arterial normales, se puede reiniciar el AOC si se considera apropiado.

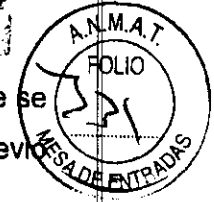
Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden exacerbar o inducir los síntomas de angioedema, en mujeres con angioedema hereditario.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática

[Handwritten signature]
GADOS
D. N. I.: 4.094.086

GADOS S.A.
[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086 17 de 41



retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de baja dosis (que contengan menos de 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente, especialmente en la etapa inicial de empleo de los mismos.

Se ha registrado durante el uso de AOC empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en las mujeres con antecedente de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen AOC.

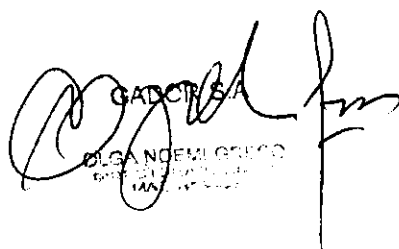
Los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, por lo que se deben ser monitoreadas estrechamente las pacientes con patologías que pudiesen agravarse por la retención hidrosalina, por ejemplo cardíacas o renales. En las pacientes con insuficiencia renal terminal el nivel de estrógenos circulantes puede aumentar tras la administración del AOC.

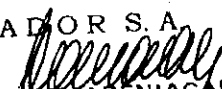
RUBI® contiene lactosa en su formulación. Esto debe ser tomado en cuenta por pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa que toman dietas sin lactosa.

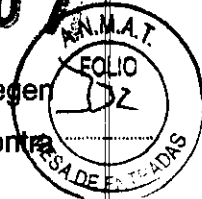
Exploración/ consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC, es necesario descartar un posible embarazo, obtener historia clínica y examen físico completo guiado por las contraindicaciones y las advertencias, y éstos deben repetirse periódicamente basándose en las recomendaciones clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Hay que instar a la mujer a leer atentamente el prospecto y siga las instrucciones.


 GADTOR S.A.
 OLGA NOEMÍ GUECO
 D.N.I.: 4.094.08618 de 41

GADTOR S.A.

 ADELMO F. ABENIAGAR
 APGDERADO
 D.N.I.: 4.094.08618 de 41



Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos activos, en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos o si toma medicación concomitante como ciertos antibióticos.

Control del ciclo

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá significado tras un intervalo de adaptación de unos 3 ciclos.

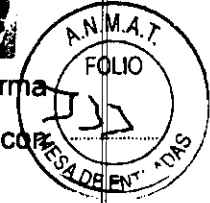
En un estudio clínico en que se utilizó un AOC con la presente combinación de valerato de estradiol / dienogest, en cada ciclo, del 10 a 18% de la mujeres presentaron sangrado intermenstrual, y en aproximadamente el 15% de los ciclos se produjo amenorrea. Las usuarias de un AOC con la presente combinación de valerato de estradiol / dienogest pueden experimentar amenorrea sin estar embarazadas. Si ha tomado RUBI® siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y Forma de Administración" es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado RUBI® siguiendo dichas instrucciones antes de producirse la primera falta de hemorragia por privación, o si no se presentara en dos ciclos consecutivos, se debe descartar un embarazo antes de continuar con su uso.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

Interacciones Farmacológicas

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GARCÍA
 APODERADO
 D.N.I.: 4.994.088

GADOR S.A.
 ADELMO E. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.994.088



Se deben consultar los prospectos de los medicamentos utilizados en forma concomitante con la finalidad de identificar potenciales interacciones con RUBI®.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

- Efecto de otras drogas sobre los AOC:

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir una hemorragia intermenstrual y/o falla del anticonceptivo oral.

Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: El dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. Puede producirse un aumento de la depuración de las hormonas sexuales debido a las interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas, por ejemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, medicamentos para el tratamiento del VIH / SIDA (por ejemplo, ritonavir y/o nevirapina), griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum*- hierba de San Juan. La inducción enzimática máxima se presenta generalmente, luego de 2-3 semanas, aunque puede mantenerse por lo menos, hasta 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento.

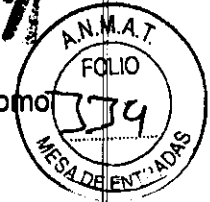
Las mujeres tratadas durante periodos cortos de hasta una semana, con cualquiera de los grupos de medicamentos previamente mencionados, o los principios activos individuales, temporalmente deberán usar un método anticonceptivo de barrera adicional del AOC, es decir mientras continúe la administración concomitante de los medicamentos, y durante los 14 días posteriores a la suspensión de los mismos (en el caso de las mujeres tratadas con rifampicina, este período se deberá extender hasta los 28 días posteriores a su suspensión).

A las mujeres tratadas en forma crónica con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se les recomienda usar otro método anticonceptivo fiable, no hormonal.

Los inhibidores enzimáticos conocidos del CYP3A4, pueden aumentar los niveles plasmáticos de dienogest, como lo son la cimetidina, los antimicóticos azólicos, el verapamilo, los macrólidos, los antidepresivos, el diltiazem y el jugo de pomelo.

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GONZALEZ
DIRECCION GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
1999-01-01

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.086 20 de 41



También ha habido reportes de fallos anticonceptivos con antibióticos como penicilinas y tetraciclinas, cuyo mecanismo no ha sido aclarado.

- Efecto de los AOC sobre otras drogas

Los AOC pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. Consecuentemente, los niveles plasmáticos y tisulares de determinados fármacos pueden disminuir (por ejemplo lamotrigina) o aumentar (por ejemplo ciclosporina).

Los resultados de estudios in Vitro indicarían que la inhibición de las enzimas CYP por la combinación hormonal de este AOC, es poco probable a dosis terapéuticas. La farmacocinética de la nifedipina no se vio afectada por la administración concomitante de 2 mg de dienogest + 0,03 mg de etinilestradiol.

- Efecto de los AOC en pruebas de laboratorio

Los resultados de ciertas pruebas de laboratorio pueden verse afectados con el uso de anticonceptivos esteroideos, como por ejemplo los parámetros séricos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y fibrinólisis, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, por ejemplo la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas. Los cambios generalmente permanecen dentro de los límites normales.

Embarazo y lactancia

No se debe utilizar RUBI® durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con RUBI® deberá interrumpirse su administración.

Algunos estudios epidemiológicos con AOC que contienen etinilestradiol no han revelado aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni efecto teratogénico cuando los AOC fueron utilizados de forma inadvertida durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican riesgo de toxicidad reproductiva.

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya

GADORS
 QUIMICA S.A. DE C.V.
 CALLE NO. 1000, GRECO
 REFORMA, MEXICO

GADORS S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 1.084.084 de 41



suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche y afectar al lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos según los estudios convencionales, de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva, no demostraron riesgos especiales en los seres humanos. El potencial cancerígeno del dienogest evaluado en estudios en ratones y ratas, no mostraron un aumento de los tumores. No obstante, es conocido que los esteroides sexuales pueden propiciar, vinculada a su acción hormonal, el crecimiento de algunos tejidos y tumores hormonodependientes.

SOBREDOSIFICACION:

En caso de tomar una sobredosis de los comprimidos activos, los síntomas que pueden presentarse son: náuseas, vómitos y hemorragia vaginal leve. No se han notificado efectos deletéreos graves por sobredosis. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

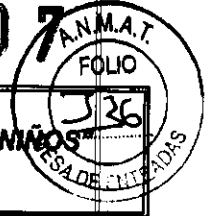
PRESENTACIÓN: RUBI® se presenta en envase calendario conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 comprimidos recubiertos amarillo oscuro, 5 comprimidos recubiertos rojo claro, 17 comprimidos recubiertos amarillo claro, 2 comprimidos recubiertos rojo oscuro y 2 comprimidos recubiertos blancos)

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30° C.

[Handwritten signature]
 C. F. GADOR S.A.
 C/ISA NOEMÍ 15
 10800 SAN CARLOS
 T. 0352 4179957

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
 ADELMO Y. ABENIACAP
 APODERADO
 D.N.I. 1.007.088



"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429 (C1414CUI) C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Arengreen 830 (C1405CYH) C.A.B.A.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión: ___ / ___

INFORMACION PARA LA PACIENTE

RUBI® comprimidos recubiertos

Valerato de estradiol/ Dienogest

GENERALIDADES

- *Lea atentamente este instructivo que le servirá para el manejo confiable del medicamento que le han prescripto.*
- *Muchos de los consejos y advertencias son comunes a todos los anticonceptivos orales y no necesariamente son particularidades de RUBI®.*
- *Las investigaciones clínicas llevadas a cabo con esta combinación hormonal han demostrado una elevada eficacia anticonceptiva y un margen de seguridad muy amplio.*
- *RUBI® es un anticonceptivo hormonal oral elaborado por Gador S.A. que es una empresa farmacéutica con el prestigio de más de 60 años de actividad "Al Cuidado de la Vida". Produce medicamentos siguiendo las estrictas normas de calidad de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y exporta productos a varios países (visite nuestra página web www.gador.com.ar).*
- *No descarte este prospecto, dado que puede querer releerlo.*
- *Si de su lectura surgiera alguna duda, consulte a su médico.*

GADOR S.A.
ORGANISMO GESTOR
NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD
FARMACÉUTICA

GADOR S.A.
ADELMO A. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

2707



- *Su médico le a prescripto este medicamento a usted, y no debe dárselo a otras personas, ya que puede resultar perjudicial.*
- *Informe a su médico si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, o si considera grave a alguno de los efectos adversos que padece.*
- **QUÉ ES RUBI® Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
 - RUBI® es un anticonceptivo hormonal oral que se utiliza para evitar el embarazo.
 - Cada comprimido activo de color contiene una cantidad reducida de dos hormonas femeninas: valerato de estradiol, o la combinación de valerato de estradiol con dienogest.
 - Hay 2 comprimidos blancos que no contienen principios activos (comprimidos inactivos).
 - Este tipo de anticonceptivos se denominan "anticonceptivos combinados".
- **ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**

Previo a la toma de este medicamento, su médico evaluará su historia clínica personal, familiar, realizará el examen clínico que considere apropiado, y de acuerdo a su situación clínica particular, podrá decidir realizar algunas otras pruebas.

Se describirán algunas situaciones en las que la fiabilidad de este medicamento puede disminuir, y en las que usted debería interrumpir su uso, no debería tener relaciones sexuales o debería tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales, por ejemplo, el uso de preservativo u otro método de barrera. No utilice el método del ritmo o el de la temperatura, ya que estos métodos pueden no ser confiables dado que este medicamento al igual que otros anticonceptivos hormonales alteran los cambios cíclicos de la temperatura corporal y del moco cervical.

Este medicamento, al igual que otros anticonceptivos hormonales, no protege frente a la infección por enfermedades de transmisión sexual, incluyendo VIH (SIDA) o cualquier otra.

GADORS SA
OLGA NOEMIA GARCÍA
DIRECTORA GENERAL
MAY 13 2011

GADORS SA
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



- **No tome RUBI® si usted tiene**
 - antecedentes o presencia de **coágulos** (trombosis venosa) en una pierna, en los pulmones o en otra parte del cuerpo.
 - antecedentes o presencia de **infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), angina de pecho o accidente isquémico transitorio (ACV leve sin efectos residuales)**.
 - antecedentes o presencia de **migraña** con síntomas neurológicos focales.
 - antecedentes o presencia de enfermedades que pueden aumentar el riesgo de coágulos arteriales:
 - **presión arterial** muy elevada
 - altos niveles de grasa en la sangre (**colesterol o triglicéridos**)
 - **diabetes con daño en los vasos sanguíneos**
 - **trastornos en la coagulación sanguínea**. (por ejemplo, déficit de proteína C)
 - antecedentes o presencia de **pancreatitis** (inflamación del páncreas).
 - antecedentes o presencia de **enfermedad hepática** y función hepática fuera de los parámetros normales.
 - antecedentes o presencia de **tumor en el hígado**
 - antecedentes, presencia o sospecha, de **enfermedades cancerígenas de mama o de los órganos sexuales**.
 - **hemorragias vaginales** de origen incierto.
 - **alergia** (hipersensibilidad) a cualquiera de los componentes de la fórmula de este medicamento, que podría manifestarse por ejemplo con inflamación, picazón o erupciones.
- **En algunas situaciones, el empleo de un anticonceptivo combinado puede requerir un control especial.**

Consulte a su médico antes de empezar a utilizar RUBI®. Puede ser necesario que su médico le examine de forma periódica. Si usted padece, o si mientras toma este medicamento surgen o empeoran, alguna de las siguientes condiciones deberá consultar a su médico:

GADCO S.A.
 OLGA NOEM GONZALEZ
 APODERADA
 D.N.I.: 4.094.088

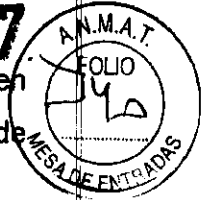
GADCO S.A.
 ADELMO F. ABENIAQAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.088 25 de 41



- cáncer de mama en algún pariente cercano
 - enfermedades hepáticas o de la vesícula biliar
 - diabetes
 - ictericia
 - depresión
 - enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)
 - síndrome urémico hemolítico (afección sanguínea especial, que produce lesión renal).
 - anemia de células falciformes
 - epilepsia (convulsiones).
 - lupus eritematoso sistémico (enfermedad del sistema inmunológico).
 - enfermedades que aparecieron por primera vez durante el embarazo o mientras utilizó previamente hormonas sexuales, por ejemplo, deterioro de la audición, herpes gestacional (erupción cutánea con vesículas durante el embarazo), porfiria (afección sanguínea), corea de Sydenham (enfermedad del sistema nervioso con aparición de movimientos involuntarios).
 - cloasma existente o anterior (manchas pigmentadas marrones amarillentas, también denominadas "manchas del embarazo", principalmente en el rostro). Se recomienda en este caso evitar la exposición directa al sol o a la luz ultravioleta.
 - angioedema hereditario (con síntomas como hinchazón de la cara, lengua y/o garganta y/o dificultad para tragar, o urticaria, junto con dificultad para respirar). Consulte inmediatamente a su médico. Las preparaciones que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas.
 - insuficiencia cardíaca o renal
- **Riesgos de padecer la formación de trombosis (coágulos de sangre) en venas y arterias**

GADOR SA
 OLGA NOEMÍ GÓMEZ
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR SA
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086



Las mujeres que utilizan anticonceptivos combinados, tienen aumentado el riesgo de trombosis venosa (formación de coágulos de sangre en las venas), comparado con una mujer que no los utiliza.

Las advertencias y precauciones que siguen derivan de estudios con anticonceptivos combinados que contienen etinilestradiol, desconociéndose aún si aplican o no para este medicamento.

El riesgo de trombosis venosa es mayor durante el primer año de utilización. Muy ocasionalmente, las trombosis pueden llevar a discapacidades permanentes y graves o incluso mortales. Las principales localizaciones de las trombosis venosa son, por ejemplo, las venas de las piernas (trombosis venosa), las arterias coronarias (ataque al corazón), los pulmones (embolia pulmonar) o el cerebro (accidente cerebrovascular).

Las condiciones que se enumeran a continuación, aumentan el riesgo de trombosis venosa en usuarias de AOC:

- la edad
- el sobrepeso
- antecedentes de trombosis en familiares cercanos a edad temprana.
- inmovilización prolongada, cirugías o traumatismo mayor. Es importante informar al médico que está tomando RUBI® puesto que el tratamiento puede tener que interrumpirse, y es su médico quién podrá informarle cuándo podrá reiniciar la toma de RUBI® (habitualmente luego de 2 semanas de recuperar la movilidad).

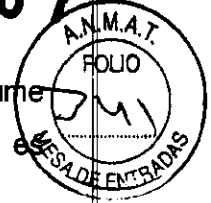
Se ha relacionado el uso de AOC con un riesgo aumentado de **trombosis arterial** (coágulo de sangre en las arterias), por ejemplo, en los vasos sanguíneos del cerebro (accidente cerebrovascular) o del corazón (ataque cardíaco).

Las condiciones que se enumeran a continuación, aumentan el riesgo de trombosis arterial en usuarias de AOC:

- la edad

GADOR S.A.
 C/O LA NORMA S/FFCO
 AV. 100 N. 1000
 QUITO, ECUADOR

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086



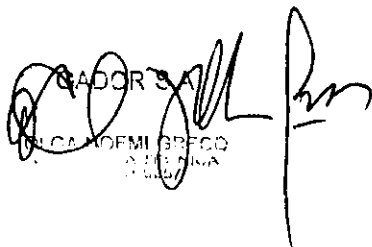
- tabaquismo. Se le recomienda encarecidamente que no fume mientras tome esta medicación, especialmente si usted es mayor de 35 años
- niveles plasmáticos aumentados de colesterol y/o triglicéridos
- sobrepeso
- antecedentes de ataque al corazón o accidente cerebrovascular en familiares cercanos a edad temprana.
- tensión arterial elevada (presión sanguínea).
- migraña
- trastornos cardíacos (trastornos de las válvulas, alteración del ritmo cardíaco).


Suspenda el tratamiento con este medicamento y acuda de inmediato a su médico en caso de observar posibles signos de trombosis o de accidente cerebrovascular, tales como:

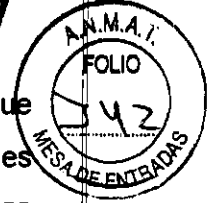
- inflamación y/o dolor intenso en una de sus piernas
- dolor intenso y de aparición repentina en el tórax, que puede alcanzar el brazo izquierdo
- dificultad para respirar repentina
- tos repentina sin causa evidente
- dolor de cabeza no habitual, intenso o prolongado o empeoramiento de una migraña
- alteraciones visuales (pérdida de la visión parcial o completa, o visión doble)
- incapacidad o dificultad para hablar
- vértigo o desvanecimiento
- debilidad, sensaciones anormales o entumecimiento de cualquier parte del cuerpo
- dolor de estómago intenso repentino

Con posterioridad al nacimiento, hay un mayor riesgo de trombosis, por lo que deberá preguntar a su médico cuándo puede iniciar la toma de un anticonceptivo combinado después del embarazo.

o **Riesgo de cáncer**


 GADOR S.A.
 UNICA OFICINA DE FARMACIA


 GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.084.086



El **cáncer de mama** es ligeramente más frecuente en mujeres que usan anticonceptivos combinados, pero no se sabe si esto es consecuencia del tratamiento. Podría ser por ejemplo, que las mujeres que usan anticonceptivos combinados, sean más frecuentemente evaluadas por el médico y se detecten más tumores. Después de dejar de tomar anticonceptivos hormonales combinados, disminuye gradualmente la incidencia de tumores de mama. Es importante el examen mamario periódico, y la consulta al médico ante la aparición de cualquier bulto o cambio que pueda ser detectado.

En usuarias de AOC, es rara la observación de **tumores hepáticos** benignos, siéndolo aún más la de malignos, que en casos aislados, han provocado hemorragias internas con peligro para la vida de la paciente. Si usted sufre un dolor abdominal inusualmente fuerte, acuda a su médico.

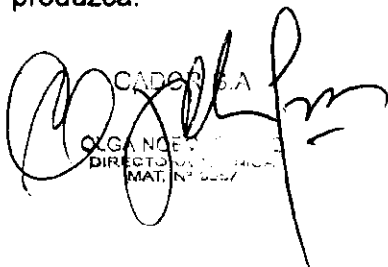
Según es sugerido por algunos estudios, el uso prolongado del AOC, aumenta el riesgo de desarrollar **cáncer de cuello uterino**. Sin embargo, no está claro en que medida otros factores tales como el comportamiento sexual o el virus del papiloma humano (VPH) aumentan este riesgo.

o **Sangrado entre periodos**

En los primeros meses en los cuales usted tome RUBI[®], puede tener sangrados imprevistos. No es infrecuente que se experimente sangrado imprevisto en un determinado ciclo. El sangrado empieza por lo general, el 26^o día, (día en que toma el segundo comprimido de color rojo oscuro), o los días siguientes. Si el mismo se produce por más de 3 meses consecutivos o si empieza luego de varios meses, deberá consultar a su médico para investigar la causa.

o **Qué hacer si la menstruación no llega en el 26^o día o en los días siguientes.**

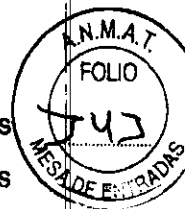
No es infrecuente que el sangrado regular luego del 26^o día no se produzca.


 GADOP S.A.
 ORGANIZACIÓN
 DIRECTOR GENERAL
 MAT. N.º 0007

GADOP S.A.

 ADELMOR CABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. N.º 4.004.086

2707



Si usted tomó correctamente los comprimidos, no ha tomado otros medicamentos, y tampoco ha tenido vómitos o diarrea intensa, es improbable que esté embarazada.

Si en dos ocasiones consecutivas, la menstruación (regla) prevista no le aparece, o si los comprimidos han sido tomados incorrectamente, usted podría estar embarazada. Consulte con su médico inmediatamente. No comience el próximo envase calendario hasta estar segura que no está embarazada.

o **Uso de otros medicamentos**

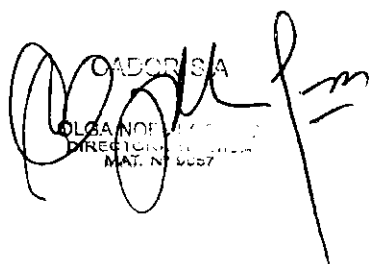
Deberá informar siempre a su médico sobre los medicamentos o preparados a base de hierbas que está tomando. También deberá informarle a cualquier otro profesional que le recete otro medicamento de que está tomando **RUBI®**. Su médico podrá indicarle si usted necesita tomar precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, preservativos) y, si es así, durante cuánto tiempo.


Algunos medicamentos pueden provocar que **RUBI® pierda efecto anticonceptivo**, o pueden generar sangrados imprevistos. Esto puede ocurrir con los siguientes medicamentos:

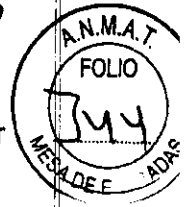
- medicamentos que se usan para el tratamiento de:
 - o epilepsia (p. ej. fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, topiramato, felbamato)
 - o tuberculosis (p.ej. rifampicina)
 - o infecciones por VIH (p. ej. ritonavir, nevirapina) u otras infecciones (antibióticos como penicilinas, tetraciclinas, griseofulvina).
- preparados a base de hierba de San Juan

Algunos medicamentos pueden **aumentar los niveles plasmáticos de los principios activos de RUBI®**. Informe a su médico si usted toma:

- antibióticos que contienen eritromicina
- antimicóticos que contienen ketoconazol


OLGA NOVAK
DIRECCIÓN GENERAL
MAT. N° 5057


GADOR SA
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



RUBI® puede influir sobre el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- ciclosporina
- lamotrigina (antiepiléptico, podría llevar a un aumento de las frecuencia de convulsiones).

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Su médico puede recomendarle utilizar medidas de protección adicionales mientras usted toma otros medicamentos junto con RUBI®.

○ **Exámenes de laboratorio**

Si usted necesita cualquier análisis de sangre o de laboratorio, infórmele a su médico o al personal del laboratorio que está tomando RUBI®, ya que los resultados de algunos de los exámenes que realice, podrían estar influidos por los anticonceptivos orales.

○ **Embarazo y lactancia**

No tome RUBI® si está embarazada. Para el caso que quedara embarazada durante el tratamiento con RUBI® deberá interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactarse con su médico. Si usted desea quedar embarazada, puede dejar de tomar RUBI® en cualquier momento.

Durante el periodo de lactancia, no se recomienda tomar RUBI®. Si usted desea tomar el anticonceptivo durante el periodo de lactancia, debe consultar con su médico.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento cuando esté embarazada o en periodo de lactancia.

○ **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han observado efectos.

○ **RUBI® contiene en su composición lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar RUBI®.

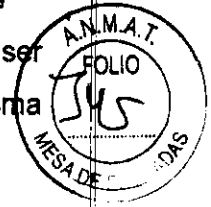
• **¿CÓMO DEBERÁ TOMAR ESTE MEDICAMENTO?**

Cada envase calendario contiene 26 comprimidos activos de color, y dos comprimidos inactivos blancos. Tome un comprimido de RUBI® todos los

GADOR S.A.

CLGA NOEMI GRECO
DIRECCIÓN TÉCNICA
MESA DE F. ADAR

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086 31 de 41



días, con algo de agua si fuera necesario. Los comprimidos pueden ser tomados con o sin alimentos, pero siempre aproximadamente a la misma hora todos los días.

o **¿Como acondicionar el envase calendario?**

Con el objeto de ayudarle a seguir adecuadamente el orden de toma, se le proveen 7 tiras autoadhesivas con los 7 días de la semana.

Escoja la tira adhesiva de la semana que inicia con el día en que toma el primer comprimido. Por ejemplo, si usted toma el primer comprimido un jueves, utilice la tira adhesiva que empieza con "JUE". Coloque la tira adhesiva de la semana en la parte superior del envase calendario, de forma que el primer día esté colocado por encima del comprimido marcado con "1".

De esta forma tendrá un día marcado por encima de cada comprimido y podrá corroborar a simple vista si ha tomado el comprimido en un día determinado. Siga el sentido que indica la flecha en el envase calendario hasta que haya completado la toma de los 28 comprimidos.

Generalmente, la hemorragia de privación comienza cuando usted está tomando el segundo comprimido de color rojo oscuro o los comprimidos blancos y es posible que no haya finalizado aún, cuando empieza el siguiente envase calendario. Algunas mujeres continúan presentando sangrado luego de tomar los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

Inicie el siguiente envase calendario ininterrumpidamente, es decir al día siguiente de haber finalizado el envase calendario actual, aunque no haya cesado la hemorragia. Esto significa que usted debe empezar el siguiente envase calendario el mismo día de la semana que el envase calendario actual, y que la hemorragia de privación debe tener lugar durante los mismos días de la semana todos los meses.

Tomando RUBI® de este modo, está protegida frente al embarazo aun durante los 2 días en los que toma los comprimidos inactivos.

o **¿Cuándo puede iniciar la toma del primer envase calendario?**

GABOR SA
 ADELMO F. ABENIACAB
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

GABOR SA
 ADELMO F. ABENIACAB
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086



- *Si usted no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior.*

Inicie la toma de RUBI® el primer día del ciclo (primer día de su menstruación).

- *Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado, anillo anticonceptivo combinado vaginal o parche.*

Inicie RUBI® el día posterior a la toma del último comprimido que contiene los principios activos del AOC que será sustituido. Cuando cambie desde un anillo anticonceptivo combinado vaginal o parche, empiece a utilizar RUBI® el mismo día de su retiro o siga las instrucciones que le indique su médico.

- *Cambio desde un método basado exclusivamente en progestágenos (anticonceptivo sólo con progestágenos, inyección, implante o sistema de liberación intrauterino (SLI) de progestágenos).*

La sustitución de la píldora de progestágenos solos se puede realizar cualquier día. La sustitución de un implante o de un SLI, se realizará el mismo día de su retiro y si la sustitución es de un inyectable, se realizará el día que corresponda la siguiente inyección. Se debe recomendar en todos estos casos, durante los 9 primeros días de toma de comprimidos, el uso adicional de un método de barrera (por ejemplo, un preservativo).

- *Luego de un aborto.*

Siga las recomendaciones de su médico.

- *Luego de tener un niño.*

Puede empezar a tomar RUBI® **entre 21 y 28 días** luego de tener un niño. Si usted comienza más tarde, con **posterioridad al 28° día**, utilice durante los **9 primeros días** de uso, un método de barrera (por ejemplo, un preservativo).

[Handwritten signature]
 GABOR'S A.
 ADELMO F. ABENACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

GABOR'S A.
[Handwritten signature]
 ADELMO F. ABENACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086



Si, luego de tener un niño, usted ya ha iniciado las relaciones sexuales antes de volver a tomar este medicamento, usted debe estar segura de no estar embarazada o esperar a su siguiente periodo menstrual.

Si desea iniciar la toma de RUBI® y está en periodo de lactancia, lea dicha sección.

Si tiene dudas sobre cuándo empezar consulte a su médico.

○ **Si toma este medicamento en dosis mayores de las indicadas**

No se han comunicado casos en los que la ingestión de una sobredosis de medicamentos con esta formulación de valerato de estradiol / dienogest, haya causado daños graves.

Si usted toma una sobredosis de comprimidos activos a la vez, puede tener náuseas o vómitos o las mujeres jóvenes pueden sufrir una hemorragia vaginal.

Si usted descubre que un niño ha tomado demasiados comprimidos, o es usted quien los ha tomado, consulte a su médico.

○ **En caso de olvidar realizar la toma de RUBI®.**

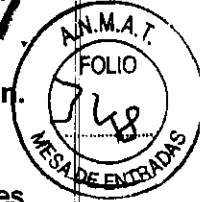
- **Comprimidos inactivos:** Si olvidó tomar un comprimido blanco (los 2 comprimidos finales del envase calendario), ya que no contienen ningún principio activo, no es necesario que los tome más tarde.

No obstante, éstos comprimidos que haya olvidado tomar deben ser desechados, para asegurarse de que el número de días que tome los comprimidos inactivos no aumente, dado que ello aumentaría el riesgo de embarazo. Continúe con el siguiente comprimido a la hora habitual.

- **Comprimidos activos:** Dependiendo del día del ciclo en que haya ocurrido el olvido de la toma de un comprimido activo, puede que deba tomar **precauciones anticonceptivas adicionales**, por ejemplo, un método de barrera como un preservativo. **Tome los comprimidos**

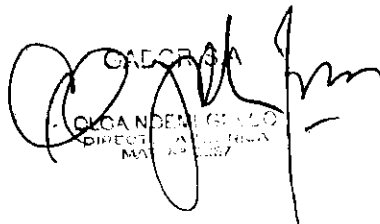
GADOR SA
 OLGA NOEMI GREGO
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.088

GADOR SA
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.088
 34 de 41



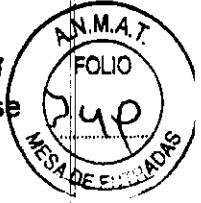
según los principios que a continuación se describen.
Ver el esquema "olvidos en la toma".

- Si el retraso en la toma de algún comprimido es menor de 12 horas, la protección frente al embarazo no se ve reducida. Tome el comprimido tan pronto advierta el olvido, y los siguientes comprimidos debe tomarlos a la hora habitual.
 - Si usted se retrasa **más de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección frente al embarazo puede reducirse. Dependiendo del día del ciclo en que haya ocurrido el olvido de toma del comprimido, se deberán utilizar medidas anticonceptivas adicionales, por ejemplo, un método de barrera como un preservativo. **Ver esquema.**
 - **Si usted ha olvidado tomar más de un comprimido del envase calendario.**
Consulte a su médico.
- **No tome más de 2 comprimidos activos en un día determinado.**
 - Si olvidó empezar un nuevo envase calendario o si olvidó tomar los comprimidos del envase calendario durante los días 3-9, hay un riesgo de que esté embarazada (si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días antes de olvidar el comprimido). En ese caso, acuda a su médico. En términos generales cuantos más comprimidos haya olvidado (aquellos conteniendo los dos principios activos, [días 3-24]), y más cerca estén de la fase de comprimidos placebo, mayor será el riesgo de reducción de la protección frente al embarazo. **Ver el esquema "olvidos en la toma".**
 - Si olvidó tomar algún comprimido activo de un envase calendario y no tiene la menstruación al final del envase calendario, puede que esté embarazada. Consulte a su


 CALCRISA
 OLGA NDIMIGIZHO
 DIRECTORA GENERAL
 MA 1997

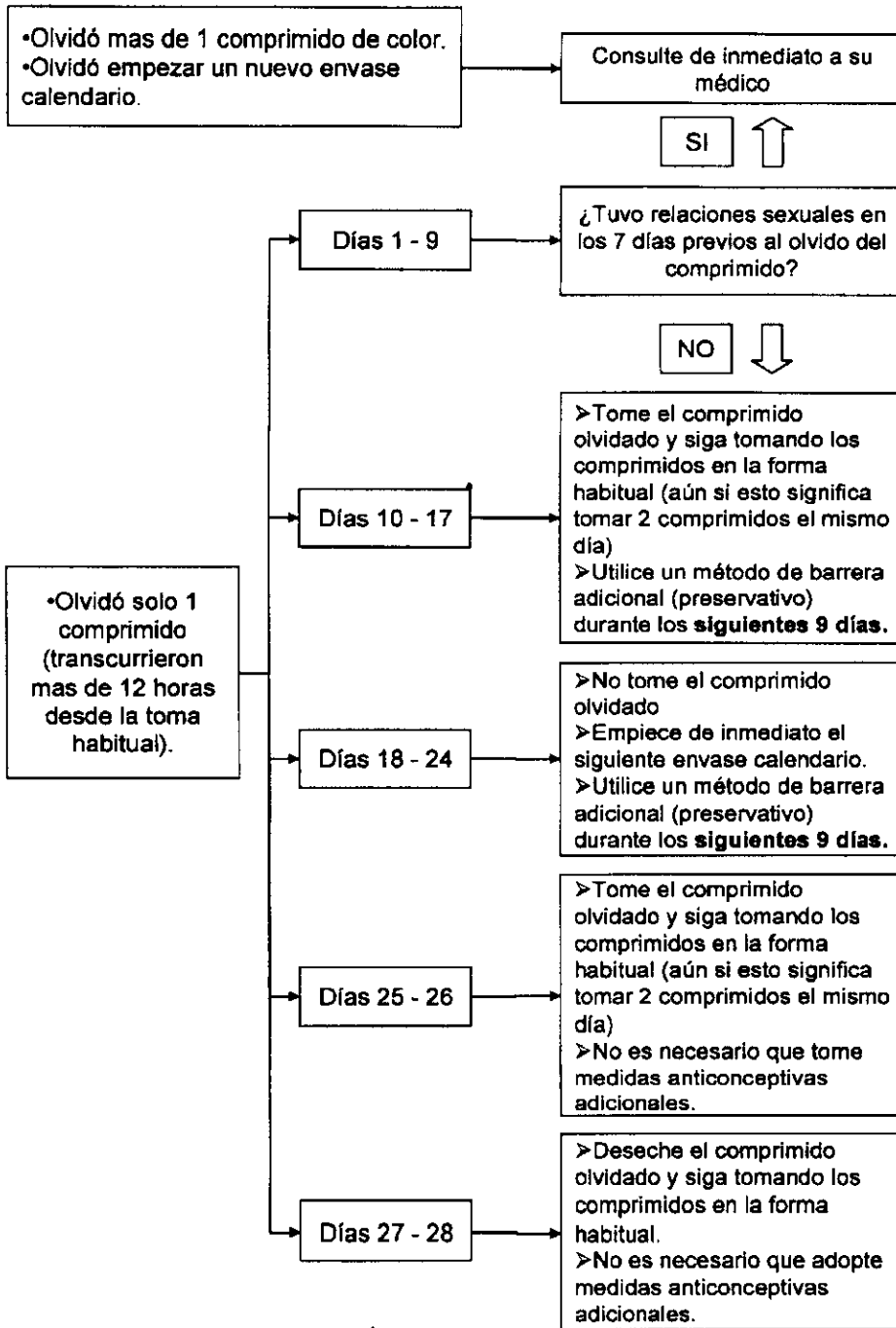
GABOR'S A.

 ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.088 de 41



médico antes de continuar con el siguiente envase calendario.

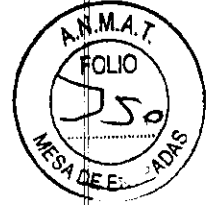
ESQUEMA: Olvidos en la toma



a.

[Handwritten signature]

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
ADELMO T. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



- **Uso en pediatría**

No hay datos disponibles en adolescentes menores de 18 años.

- **Si se presentaran vómitos o diarrea intensa**

Si usted presentara vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido activo o si padece diarrea intensa, existe el riesgo de que su organismo no pueda absorber totalmente los principios activos de los comprimidos.

Esta situación sería similar a lo que ocurre cuando olvida tomar un comprimido. Tras los vómitos o la diarrea, el siguiente comprimido se debe tomar lo antes posible, si fuera posible, debe hacerlo dentro de las 12 horas posteriores a la hora habitual en que toma su anticonceptivo. Si no es posible o el tiempo transcurrido fuera mayor de 12 horas, siga las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos de la sección "En caso de olvidar realizar la toma de RUBI®.". Si usted no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimido, deberá tomar el/los comprimido/s correspondiente/s de otro envase calendario.

- **Si quiere dejar de tomar RUBI®.**

Usted puede dejar de tomar RUBI® cuando lo desee. Si no quiere quedar embarazada, consulte a su médico sobre otros métodos de anticoncepción eficaces. Si quiere quedar embarazada, es recomendable que deje de tomar RUBI® y espere hasta su próximo periodo menstrual antes de intentar quedar embarazada. De esta forma podrá calcular la fecha estimada del parto con mayor facilidad. Ante cualquier duda, consulte a su médico.

- **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Todos los medicamentos, inclusive RUBI®, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

- **Efectos adversos graves**

- Los efectos adversos graves relacionados con el uso de este medicamento, como así también los síntomas relacionados, se

GADORS SA
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

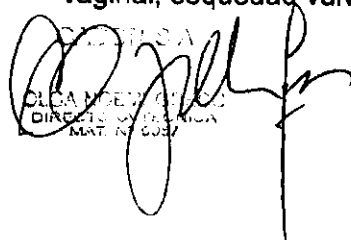
GADORS SA
 ADELMO F. ABENIACAR 37 de 41
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086




describen en las secciones "Riesgos de padecer la formación de trombosis (coágulos de sangre) en venas y arterias" y "Riesgo de cáncer". Lea atentamente estas secciones y consulte a su médico cuando proceda.

Otros efectos adversos posibles

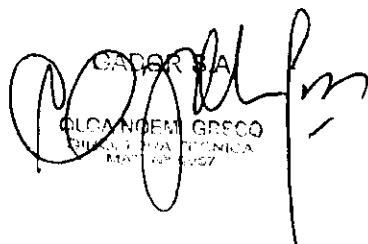
- **Efectos adversos frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 100 mujeres):**
 - cefalea (dolor de cabeza)
 - dolor abdominal
 - acné
 - ausencia del período, molestias mamarias, periodos dolorosos, sangrado irregular (sangrado irregular y abundante)
 - aumento de peso
- **Efectos adversos poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 mujeres):**
 - infección vaginal, candidiasis vaginal, infecciones por hongos
 - aumento del apetito
 - depresión, humor depresivo, trastorno mental, cambios de humor, pérdida de interés por el sexo,
 - mareo
 - diarrea, náuseas, vómitos
 - hipertensión arterial, migraña
 - pérdida de vello, picazón y erupción cutánea
 - aumento de tamaño de las mamas, bultos mamarios, displasia cervical (crecimiento anormal de las células en el cuello del útero), relaciones sexuales dolorosas, sangrado genital uterino, enfermedad fibroquística de la mama, menstruaciones abundantes, dolor de la pelvis, trastornos menstruales, quiste ovárico, síndrome premenstrual, crecimiento en el útero, contracciones del útero, secreción vaginal, sequedad vulvovaginal



 GADTOR S.A.
 DIRECTOR GENERAL
 D.N.I.: 4.094.086


 GADTOR S.A.
 ADELMO F. ABENIAGAR
 APROBADO
 D.N.I.: 4.094.086



- irritabilidad, edema (inflamación de partes del cuerpo), p.ej los tobillos
 - pérdida de peso.
- **Efectos adversos raros (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 mujeres):**
- infección por *Candida*, herpes simple, enfermedad vascular del ojo que se parece a una infección por hongos (presunto síndrome de histoplasmosis ocular), infección cutánea por hongos (tiña versicolor), infección urinaria, inflamación por bacterias de la vagina, infección por hongos de la vulva y de la vagina
 - retención de líquidos, aumento de algunos lípidos (grasas) en la sangre (triglicéridos)
 - inestabilidad emocional, agresión, sentimiento de infelicidad, aumento del interés por el sexo, ansiedad, estrés, nerviosismo, intranquilidad, trastornos del sueño
 - hormigueos y pinchazos, disminución de la atención, vértigo
 - intolerancia a las lentes de contacto
 - sofocos, sangrado de venas varicosas, presión arterial baja, venas dolorosas
 - estreñimiento, indigestión, ardor de estómago
 - aumento de una enzima del hígado (la alanina aminotransferasa), nódulos en el hígado (hiperplasia nodular focal)
 - reacciones alérgicas de la piel, cloasma (manchas de color pardo dorado) y otros trastornos de la pigmentación, crecimiento excesivo del vello, dermatitis y neurodermatitis (enfermedades de la piel), caspa y piel grasa (seborrea) y otros trastornos de la piel
 - dolor de espalda, espasmos musculares, sensación de pesadez


 ADOLFO
 QUICANDI GRSO
 INGENIERO TECNICO
 MAR 20 1987

GADOR SA

 ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086 39 de 41



- nódulos mamarios benignos, quistes mamarios, sangrado durante la relación sexual, secreción de leche espontánea, sangrado genital abundante, menstruaciones menos abundantes, retraso de las menstruaciones, ruptura de un quiste ovárico, sensación de quemadura en la vagina, sangrado vaginal o manchado, olor vaginal, molestia vulvovaginal.
- inflamación de nódulos linfáticos
- dolor de pecho, cansancio y sensación general de malestar.

Además de los efectos adversos previamente mencionados, en mujeres que usan otros anticonceptivos combinados que contienen etinilestradiol se han producido secreción e hipersensibilidad de las mamas, y también trastornos de la piel como el eritema nodoso, eritema multiforme. No puede descartarse la posibilidad de que también puedan producirse con este tratamiento.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

SOBREDOSIFICACION:

En caso de tomar una sobredosis de los comprimidos activos, los síntomas que pueden presentarse son: náuseas, vómitos y hemorragia vaginal leve. No se han notificado efectos deletéreos graves por sobredosis. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

• INFORMACIÓN ADICIONAL

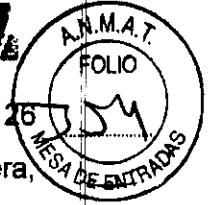
o Composición

Los principios activos de RUBI® son el valerato de estradiol, o el valerato de estradiol combinado con dienogest.

GADOR S.A.
VICERRECTOR GENERAL
ADRIANA MORA
19/03/2017

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

2707



Cada envase calendario (28 comprimidos recubiertos) contiene 26 comprimidos activos de cuatro colores diferentes en la primera, segunda, tercera y cuarta filas, y dos comprimidos inactivos blancos en la cuarta fila.

- Composición de los comprimidos de color que contienen uno o dos principios activos:
 - 2 comprimidos de color amarillo oscuro. Cada comprimido contiene 3 mg de valerato de estradiol.
 - 5 comprimidos de color rojo claro. Cada comprimido contiene 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest.
 - 17 comprimidos de color amarillo claro. Cada comprimido contiene 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest.
 - 2 comprimidos de color rojo oscuro. Cada comprimido contiene 1 mg de valerato de estradiol.
- Composición de los comprimidos inactivos blancos:
 - No contienen principios activos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30° C.

No utilice RUBI® después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429 (C1414CUI) C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

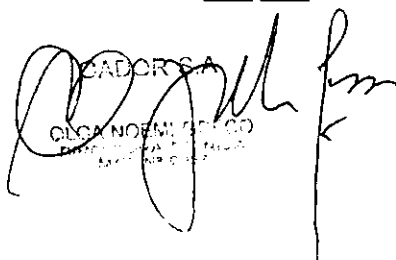
Elaborado en Arengreen 830 (C1405CYH) C.A.B.A.


Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión: ___/___/___


GADOR S.A.
OLGA NOBILI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA

GADOR S.A.

ADELMO Y. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019880-09-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **2707**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RUBI.

Nombre/s genérico/s: VALERATO DE ESTRADIOL 3 MG, VALERATO DE ESTRADIOL 2MG + DIONOGEST 2MG, VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG, VALERATO DE ESTRADIOL 2MG + DIONOGEST 3 MG.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (AMARILLO OSCURO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI.

5
H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.7.

Clasificación ATC: G03AB.

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL.

Concentración/es: 3 MG de ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 3 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 45.192 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.2895 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, ALMIDON DE MAIZ 19.368 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7003 1.9305 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

5
H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2) (ROJO CLARO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: G03AB .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL.

Concentración/es: 2.0 MG de ESTRADIOL VALERATO, 2.0 MG de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2.0 MG, DIENOGEST 2.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 44.604 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.100 MG, OPADRY Y5-1-7003 1.9602 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, ALMIDON DE MAIZ 19.116 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.7.

COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [3] (ROJO OSCURO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: G03AB .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL

Concentración/es: 1.00 MG de ESTRADIOL VALERATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 1.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 46.592 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.2985 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, ALMIDON DE MAIZ 19.968 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7003 1.9305 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.7.

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [4] (AMARILLO CLARO – ACT).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: G03AB .

Indicación/es autorizada/s : ANTICONCEPTIVO HORMONAL

Concentración/es: 2.00 MG de ESTRADIOL VALERATO, 3.00 MG de DIENOGEST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ESTRADIOL VALERATO 2.00 MG, DIENOGEST 3.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, POLIVINILPIRROLIDONA 3.200 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 43.904 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.0998 MG, OPADRY Y5-1-7003 1.9602 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 8.00 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG,

5
H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A. 7.

ALMIDON DE MAIZ 18.816 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC.

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [5] (BLANCO –INERTE).

Nombre Comercial: RUBI .

Clasificación ATC: N/C.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.800 MG, CROSCARMELOSA SODICA 0.800 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.200 MG, OPADRY Y5-1-7003 1.980 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.020 MG, CELACTOSA 78.200 MG.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO Y PVC

Presentación: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON UN BLÍSTER CALENDARIO CON 28 COMPRIMIDOS (2 AMARILLO OSCURO, 5 ROJO CLARO, 17 AMARILLO CLARO, 2 ROJO OSCURO Y 2 BLANCO – PLACEBO).

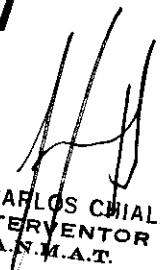
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GADOR S.A. el Certificado N° **55587**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **27 MAY 2010**, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2707**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.