



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6355**

BUENOS AIRES, 01 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015103-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RUBI / VALERATO DE ESTRADIOL - DIENOGEST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMARILLO OSCURO: VALERATO DE ESTRADIOL 3 mg, ROJO CLARO: VALERATO DE ESTRADIOL 2 mg - DIENOGEST 2 mg, AMARILLO CLARO: VALERATO DE ESTRADIOL 2 mg - DIENOGEST 3 mg, ROJO OSCURO: VALERATO DE ESTRADIOL 1 mg; aprobada por Certificado N° 55.587.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 6355

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 359 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RUBI / VALERATO DE ESTRADIOL - DIENOGEST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMARILLO OSCURO: VALERATO DE ESTRADIOL 3 mg, ROJO CLARO: VALERATO DE ESTRADIOL 2 mg - DIENOGEST 2 mg, AMARILLO CLARO: VALERATO DE ESTRADIOL 2 mg - DIENOGEST 3 mg, ROJO OSCURO: VALERATO DE ESTRADIOL 1 mg, aprobada por Certificado N° 55.587 y Disposición N° 2707/10, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 260 a 292, 293 a 325 y 326 a 358.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2707/10 los prospectos autorizados por las fojas 260 a 292, de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6355**

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.587 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015103-12-6

DISPOSICIÓN N° **6355**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6355**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.587 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RUBI / VALERATO DE ESTRADIOL - DIENOGEST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMARILLO OSCURO: VALERATO DE ESTRADIOL 3 mg, ROJO CLARO: VALERATO DE ESTRADIOL 2 mg - DIENOGEST 2 mg, AMARILLO CLARO: VALERATO DE ESTRADIOL 2 mg - DIENOGEST 3 mg, ROJO OSCURO: VALERATO DE ESTRADIOL 1 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2707/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019880-09-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6237/10.-	Prospectos de fs. 260 a 292, 293 a 325 y 326 a 358, corresponde desglosar de fs. 260 a 292.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.587 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....01.NOV.2012.....,del mes de.....




Expediente Nº 1-0047-0000-015103-12-6

DISPOSICIÓN Nº **6355**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

Proyecto de prospecto interior del envase:

6355



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, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Óxido de hierro amarillo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1-7003 Blanco, Opaglos GS 2-0700 c.s.

Cada comprimido recubierto rojo claro (activo) contiene:

Valerato de estradiol 2 mg

Dienogest 2 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Óxido de hierro rojo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1-7003 Blanco, Opaglos GS 2-0700 c.s.

Cada comprimido recubierto amarillo claro (activo) contiene:

Valerato de estradiol 2 mg

Dienogest 3 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Óxido de hierro amarillo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1-7003 Blanco, Opaglos GS 2-0700 c.s.

Cada comprimido recubierto rojo oscuro (activo) contiene:

Valerato de estradiol 1 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Óxido de hierro rojo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1-7003 Blanco, Opaglos GS 2-0700 c.s.

Cada comprimido recubierto blanco (inerte) contiene:

Celactosa 80, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y S-1 7003 Blanco, Opaglos GS 2-0700 c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Anticoncepción oral.

CODIGO ATC:

G03AB (progestágenos y estrógenos, preparados secuenciales)

GADORS A.

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

GADORS A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9987

6355



INDICACIONES:

Está indicado como anticonceptivo oral para evitar el embarazo, y para el tratamiento de la hemorragia menstrual abundante y/o prolongada en mujeres sin patología orgánica que escogen la anticoncepción 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 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).

RUBI® se dosifica mediante un régimen con una disminución gradual del estrógeno y un aumento progresivo del progestágeno, y puede ser utilizado para tratar el sangrado menstrual abundante y/o prolongado en ausencia de

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987



una patología orgánica, síntomas a veces referidos como sangrado uterino disfuncional. En dos estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo se demostró la eficacia y seguridad de valerato de estradiol / dienogest para tratar los síntomas del sangrado uterino disfuncional, lográndose un alivio completo de la sintomatología en el 29,2% y el 29,5% de las pacientes que recibieron valerato de estradiol / dienogest en comparación con solo el 2,9% y el 1,2% en los grupos asignados a placebo, respectivamente. Además, la pérdida sanguínea menstrual promedio disminuyó significativamente en los grupos tratados con valerato de estradiol / dienogest en relación a aquellos que recibieron placebo. Esto se acompañó de una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros del metabolismo del hierro (hemoglobina, hematocrito y ferritina) así como de una reducción en el uso de artículos de protección íntima femenina.

El valerato de estradiol es un estrógeno, un éster del 17β -estradiol humano natural (0,76 mg de 17β -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 17α .

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

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.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 4.094.0

GADOR S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957



máxima de estradiol es de 66,0 pg/ml, y el promedio es de 51,6 pg/ml. Durante 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 1 mg - 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**

GADORS S.A.

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

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



La vida media plasmática del dienogest es de 11 horas aproximadamente. Sólo el 1% del dienogest se excreta inalterado en 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 ABC (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.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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 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.

Para mujeres que amamantan, ver *Embarazo y lactancia*.

Es recomendable iniciar la toma de RUBI® no antes de 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre, debido al incremento en el riesgo de tromboembolismo. 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 período 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

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 5957



obstante, éstos deben ser desechados, para evitar prolongar el intervalo entre la toma de los comprimidos activos sin intencionalidad.

- 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 más 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.

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

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8687

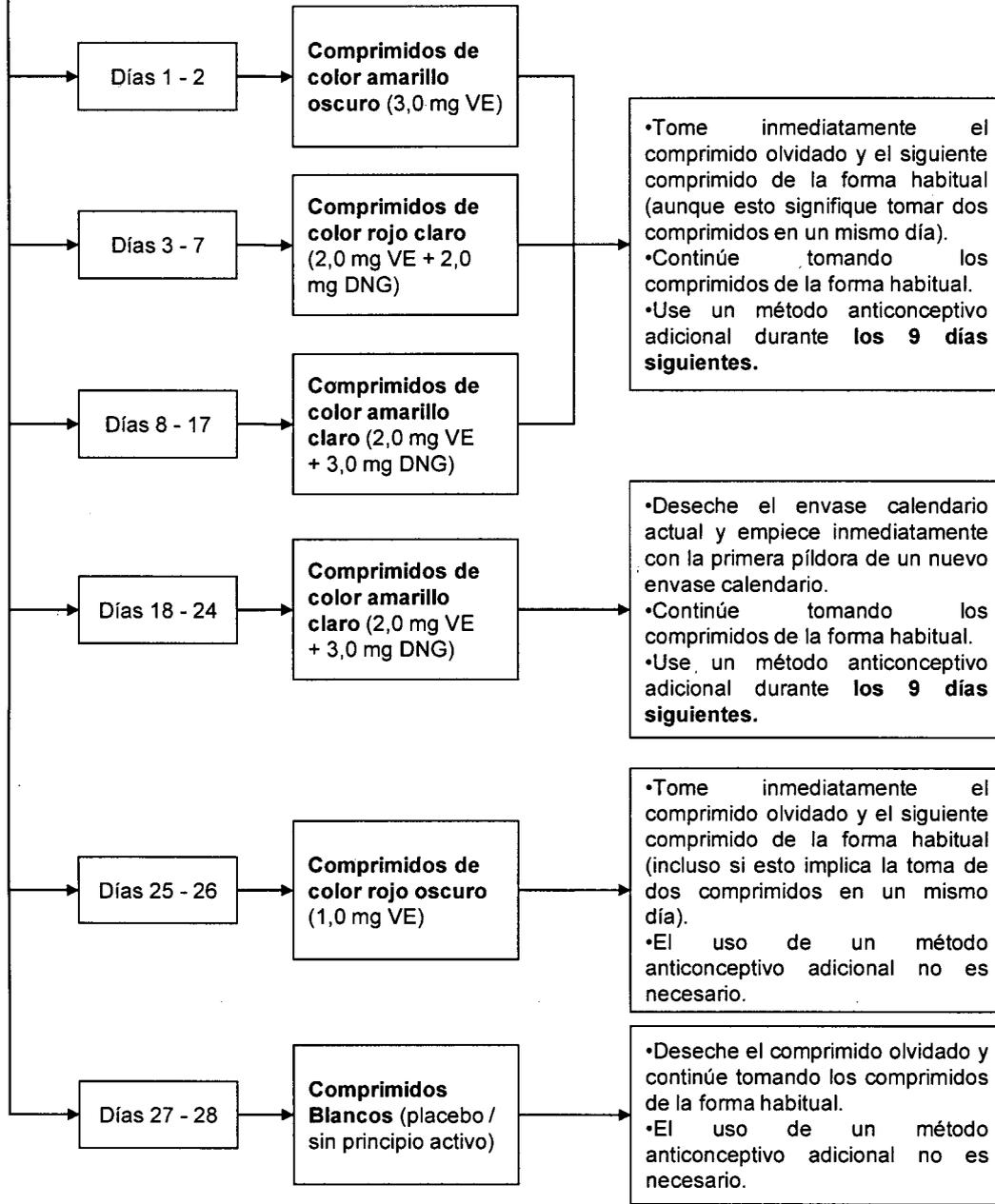


Esquema

•Olvidó más de 1 comprimido de color.
•Olvidó empezar un nuevo envase calendario.

→ Consulte de inmediato a su médico

Olvidó solo 1 comprimido y transcurrieron más de 12 horas desde la toma en el horario habitual.



VE = valerato de estradiol DNG = dienogest

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



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.

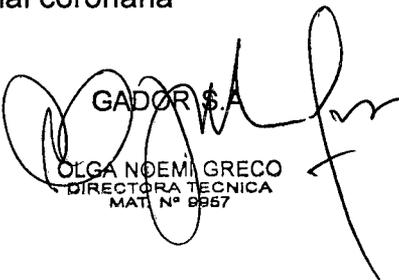
CONTRAINDICACIONES:

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). (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Antecedentes o presencia de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho o accidente isquémico transitorio). (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Antecedentes o presencia de accidente cerebrovascular (ACV). (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Presencia de otros factores de riesgo graves de trombosis (venosa o arterial), como ser (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES):
 - tabaquismo, principalmente en mujeres mayores de 35 años. enfermedad arterial coronaria

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO I
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9557



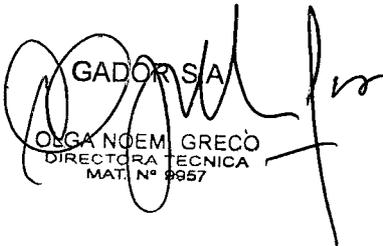
- enfermedades trombogénicas valvulares o arritmias cardíacas (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con compromiso valvular, o fibrilación auricular)
 - diabetes mellitus con enfermedad vascular
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia grave
- Predisposición (hereditaria o adquirida) para 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. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
 - Antecedentes o presencia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave.
 - Antecedentes o presencia de tumores hepáticos (benignos o malignos) o antecedentes o presencia de enfermedad hepática grave, cuando las pruebas de función hepática no hayan normalizado sus valores. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Información adicional sobre poblaciones especiales)
 - Sospecha o conocimiento de procesos malignos, influenciados o dependientes de hormonas sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas). (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
 - Hemorragia vaginal de origen incierto. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales o migraña con o sin aura en mujeres mayores de 35 años. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
 - Embarazo. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Información adicional sobre poblaciones especiales)

Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o excipientes.

REACCIONES ADVERSAS:

GADÓR S.A.

 ADELMO F. ABENTACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

GADÓR S.A.

 OLGA NOEM GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



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.

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 hepato biliares: *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); se han reportado casos de eritema nodoso y eritema multiforme durante el uso de AOC que contienen valerato de estradiol - dienogest.

GADOR S.A.

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

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

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, galactorrea, hemorragia genital, hipomenorrea, retraso de la menstruación, ruptura de quiste ovárico, sensación de quemadura vaginal, sangrado uterino/vaginal incluyendo 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.

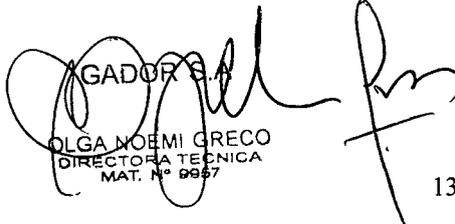
Exploraciones complementarias: *frecuentes:* aumento de peso; *poco frecuentes:* disminución de peso.

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

- Trastornos tromboembólicos venosos y arteriales (incluyendo tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis cerebral, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular);
- 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;

GADOR S. A.


ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088


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



- Los trastornos de la función hepática, agudos o crónicos, pueden requerir la suspensión de la toma de AOC hasta que retornen a normalidad los marcadores de la función hepática.
- Los estrógenos exógenos pueden exacerbar o inducir los síntomas de angioedema, en mujeres con angioedema hereditario.

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

- **Desórdenes tromboembólicos y otros trastornos circulatorios:**

Suspender RUBI® en caso de un evento de trombosis arterial o venosa.

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, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos pueden tener un desenlace fatal.

El uso de cualquier AOC incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Sin embargo, el riesgo de TEV durante el embarazo es igual o mayor que aquel relacionado al uso de AOC -6 por 10.000 mujeres embarazadas/año. El riesgo de TEV en mujeres que utilizan AOC ha sido estimado en 3 a 9 por 10.000 mujeres/año - frente a 0,5-1 por 10.000 mujeres/año en las mujeres no embarazadas no usuarias de AOC-, siendo el riesgo mayor durante el primer año de utilización. Datos obtenidos a partir de grandes estudios prospectivos de seguridad de varios AOC sugieren que este riesgo incrementado, en

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.0

GADOR S.A.

OSGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957



comparación con aquel en no usuarias de AOC, es mayor durante los primeros 6 meses de uso del AOC, siendo el riesgo de TEV más alto luego del inicio del reinicio (después de un intervalo de 4 ó más semanas libre de tratamiento) del mismo o diferente AOC. 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® y otras combinaciones de valerato de estradiol / dienogest.

El riesgo de enfermedades tromboembólicas derivadas del uso de AOC desaparece gradualmente luego de su discontinuación.

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 en 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. De presentarse estos síntomas, y/u observarse proptosis, papiledema o lesiones vasculares retinianas, evaluar la ocurrencia de una trombosis de venas retinianas en forma inmediata.
- 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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857



Los AOC han demostrado incrementar tanto los riesgos relativos como atribuibles de eventos cerebrovasculares (trombóticos y hemorrágicos).

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos o arteriales o un AOC (accidente cerebro vascular) 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)
- 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 o arterial 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.
- migraña
- dislipoproteinemia
- hipertensión
- fibrilación auricular
- enfermedad valvular cardíaca

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

Los anticonceptivos orales deben ser utilizados con precaución en mujeres con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

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.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857



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. RUBI® debe iniciarse no antes de 4 semanas luego del parto, en mujeres que no están amamantando. El riesgo de tromboembolismo en el puerperio decrece luego de la tercera semana post-parto, mientras que el riesgo de ovulación se incrementa luego de la tercera semana post-parto.

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.

- Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen 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. **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 mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 4.094

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
Nº 9957



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.

Las mujeres que actualmente tienen o han tenido cáncer de mama no deben usar RUBI® debido a la dependencia o influencia hormonal sobre aquél.

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**

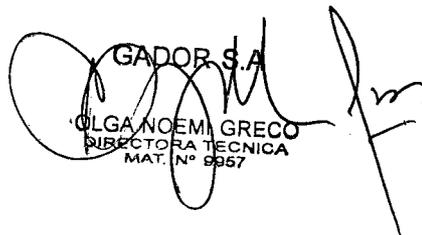
Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC. Considerar métodos anticonceptivos alternativos en mujeres con dislipidemia no controlada. Una pequeña proporción de mujeres tendrán cambios adversos en el perfil lipídico durante el tratamiento con 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. Las mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular no deben utilizar AOC.

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-

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

 OLGA NOEMÍ GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



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 retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestática 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 y prediabéticas 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. Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser controladas estrictamente y debe discontinuarse RUBI® en caso de recurrencia manifiesta.

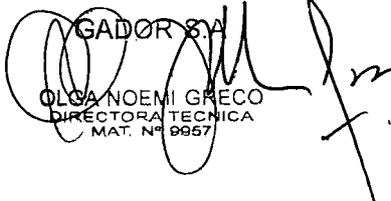
Si una mujer, durante el uso de RUBI®, presenta cefaleas de nueva aparición, que son recurrentes, persistentes o severas, debe evaluarse la causa y discontinuar RUBI® si corresponde. Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede motivar la inmediata discontinuación del AOC.

Las mujeres que no están embarazadas y usan anticonceptivos orales combinados conteniendo valerato de estradiol / dienogest pueden experimentar amenorrea. Con la reiteración de la amenorrea en dos o más ciclos consecutivos, debe descartarse el embarazo. Algunas mujeres pueden presentar amenorrea u oligomenorrea luego de suspender el AOC, especialmente cuando esa condición era pre-existente.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en las mujeres con antecedente de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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 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 siguen 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 estos deben repetirse periódicamente basándose en las recomendaciones clínicas establecidas y que se adaptarán a cada mujer en particular.

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

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH - 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 (Ver Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido), en caso de trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos (Ver Consejo en las alteraciones gastrointestinales) o si toma medicación concomitante como ciertos antibióticos (Ver Interacciones Farmacológicas).

Control del ciclo

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

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



Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado de 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

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,

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



felbamato, medicamentos para el tratamiento del VIH / SIDA y hepatitis C (inhibidores de proteasas e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa), 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 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 28 días posteriores a la suspensión de los mismos.

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.

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.

Las mujeres bajo tratamiento de remplazo con hormonas tiroideas podrían necesitar aumentar la dosis de las mismas debido a que las concentraciones séricas de la globulina ligadora de hormonas tiroideas se incrementa con el uso de AOC.

GADORS S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

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



- 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.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Embarazo y lactancia

No debe utilizarse 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. Las mujeres que no amamantan pueden comenzar los AOC no antes de cuatro semanas post-parto.

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

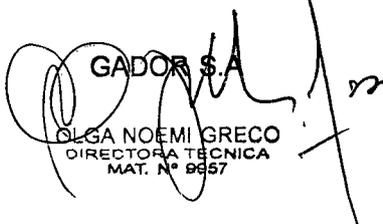
Adolescentes

La seguridad y la eficacia de valerato de estradiol / dienogest ha sido establecida en mujeres en edad reproductiva. Se prevé que la eficacia de valerato de estradiol / dienogest es la misma para adolescentes postpuberales menores de 18 años y para usuarias mayores. RUBI® está solo indicado después de la menarca.

Pacientes geriátricos

G.A.D.O.R. S. A.

 ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

G.A.D.O.R. S. A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8857



RUBI® no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia renal

La combinación valerato de estradiol / dienogest no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal, pero los datos disponibles no sugieren un efecto que requiera un cambio en la dosificación en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

La combinación valerato de estradiol / dienogest no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. Las hormonas esteroideas pueden ser pobremente metabolizadas en pacientes con disfunción hepática. Alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la discontinuación del AOC hasta la normalización de los parámetros funcionales y la exclusión del AOC como agente responsable. RUBI® está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Índice de masa corporal (IMC)

La seguridad y la eficacia de la combinación valerato de estradiol / dienogest en mujeres con un IMC >30 kg/m² no ha sido evaluada.

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. Los estudios del potencial cancerígeno del dienogest evaluado en ratones y ratas no mostraron un aumento de los tumores. No obstante, es conocido que los esteroides sexuales pueden propiciar, vinculado 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

GADOR S.A.

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

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



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

Optativamente otros Centros de Toxicología”.

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.

"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.

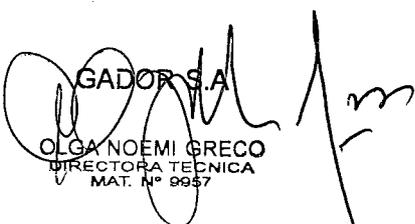
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 55.587.

Fecha de última revisión:

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 9957



INFORMACION PARA LA PACIENTE

RUBI®

Valerato de estradiol/ Dienogest
comprimidos recubiertos

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 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.*
- *Su médico le ha 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 que se utiliza para evitar el embarazo y para tratar el sangrado menstrual abundante y/o prolongado en mujeres que desean utilizar un anticonceptivo oral y que no tienen ninguna afección del útero.

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.051

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



- 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 altera 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.

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

Cada envase calendario contiene 26 comprimidos activos de color, y dos comprimidos inactivos blancos, distribuidos en 7 filas. Tome un comprimido de RUBI® todos los 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.

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

GADOR S. A.

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

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



Con el objeto de ayudarle a seguir adecuadamente el orden de toma, el envase calendario con los comprimidos numerados del 1 al 28, indica el orden requerido en la toma de dichos comprimidos.

El envase dispone de un espacio, donde están mencionados los 7 días de la semana, cuya finalidad es que usted pueda marcar el día de la semana en que toma el primer comprimido. Por ejemplo, si usted toma el primer comprimido un jueves, marque en el envase calendario "Ju".

De esta forma tendrá un día de la semana marcado, que le servirá para corroborar si ha tomado el comprimido en un día determinado, y comprobar que la toma de los mismos, se ajusta correctamente al esquema propuesto. 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 empiece 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?**

- *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).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.00

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



- *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 recomienda 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.*

Si usted no amamanta, puede empezar a tomar RUBI® no antes de los **28 días** luego de tener un niño. Utilice durante los **9 primeros días** de uso, un método de barrera (por ejemplo, un preservativo).

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

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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



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, estos 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 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

[Handwritten mark]

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957



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 solo día.**
- 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 médico antes de continuar con el siguiente envase calendario.

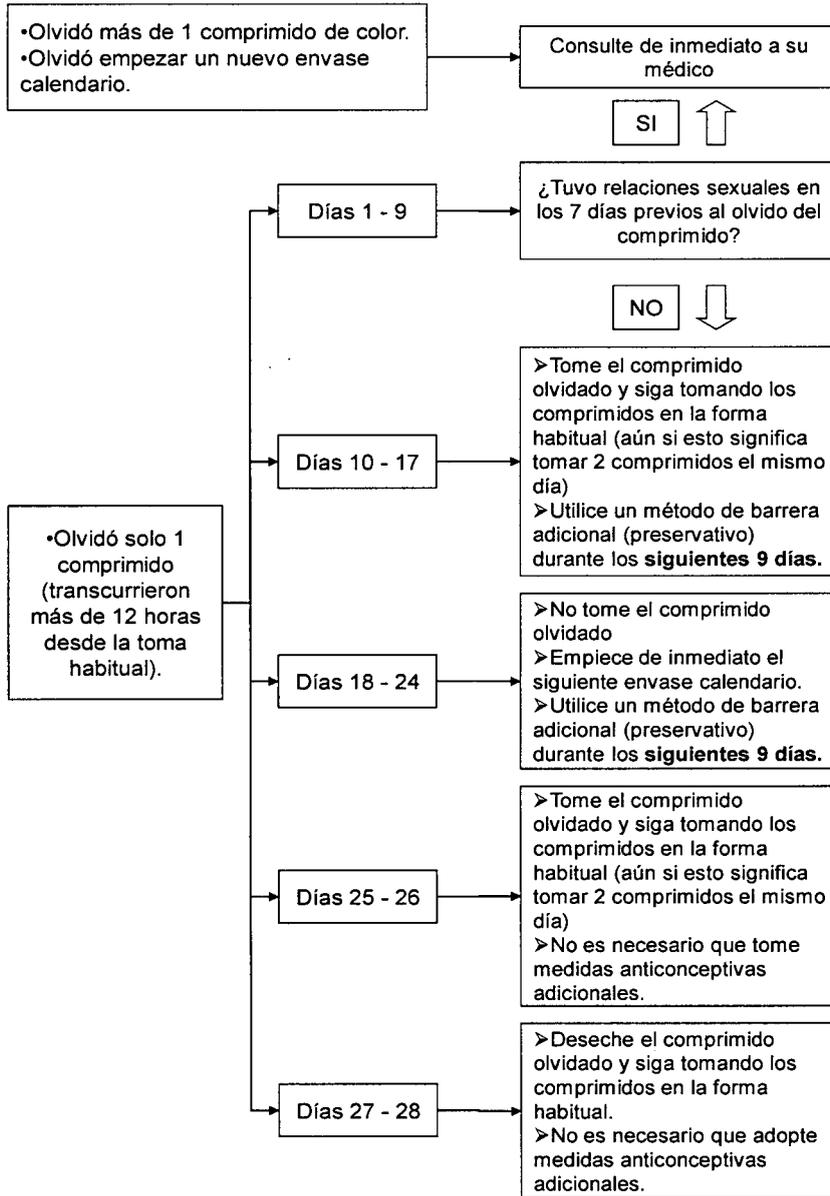
(Handwritten mark)

GADOR S.A.
(Handwritten signature)
 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
(Handwritten signature)
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



ESQUEMA: Olvidos en la toma



• **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Durante el tratamiento con RUBI®, pueden eventualmente presentarse efectos adversos vinculados al uso de la medicación (ver prospecto interior del envase). Ante la aparición de los mismos consulte a su médico.

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENIACAF
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.000

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 9957

6355



GADOR S.A.

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

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.587.

Fecha de última revisión:

d

GADOR S.A.

[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.001

GADOR S.A.

[Handwritten signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957