



Gador

RUBI®

ESTRADIOL VALERATO 1 - 2 - 3 mg DIOGEST 2 - 3 mg

Venta bajo receta
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto amarillo oscuro (activo) de RUBI® contiene:

Estradiol valerato 3 mg
Excipientes: Estearato de magnesio, Lactosa monohidratada, Óxido de hierro amarillo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Croscarmelosa sódica, Ópaglos GS-2-0700, Opadry Blanco YS-1-7003 c.s.

Cada comprimido recubierto rojo claro (activo) de RUBI® contiene:

Estradiol valerato 2 mg
Dienogest 2 mg
Excipientes: Estearato de magnesio, Lactosa monohidratada, Óxido de hierro rojo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Croscarmelosa sódica, Ópaglos GS-2-0700, Opadry Blanco YS-1-7003 c.s.

Cada comprimido recubierto amarillo claro (activo) de RUBI® contiene:

Estradiol valerato 2 mg
Dienogest 3 mg
Excipientes: Estearato de magnesio, Lactosa monohidratada, Óxido de hierro amarillo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Croscarmelosa sódica, Ópaglos GS-2-0700, Opadry Blanco YS-1-7003 c.s.

Cada comprimido recubierto rojo oscuro (activo) de RUBI® contiene:

Estradiol valerato 1 mg
Excipientes: Estearato de magnesio, Lactosa monohidratada, Óxido de hierro rojo, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Almidón de maíz, Polivinilpirrolidona, Croscarmelosa sódica, Ópaglos GS-2-0700, Opadry Blanco YS-1-7003 c.s.

Cada comprimido recubierto blanco (inerte) de RUBI® contiene:

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

INDICACIONES

Anticoncepción oral

Indicado para uso en mujeres para prevenir el embarazo.

No se ha evaluado la eficacia de RUBI® en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) de >30 kg/m².

Sangrado menstrual intenso

Indicado para el tratamiento del sangrado menstrual abundante en mujeres sin patología orgánica que eligen usar un anticonceptivo oral como método anticonceptivo.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Cómo tomar RUBI®

RUBI® debe tomarse exactamente como se indica, para lograr la máxima eficacia anticonceptiva. Tome un comprimido recubierto vía oral a la misma hora todos los días. Los comprimidos recubiertos deben tomarse en el orden indicado en el paquete del blíster. Los comprimidos recubiertos no deben omitirse o la ingesta debe demorarse más de 12 horas.

Cómo empezar con RUBI®

Indique a la paciente que comience a tomar RUBI® el día 1 de su ciclo mens-

trual (es decir, el primer día de su sangrado menstrual). Indique a la paciente que use un anticonceptivo no hormonal como método de barrera durante los primeros 9 días.

Para las mujeres después del parto que no amamantan o después de un aborto durante el segundo trimestre, inicie RUBI® no antes de 4 semanas después del parto debido al aumento del riesgo de tromboembolismo. Si la paciente comienza a tomar RUBI® posparto y aún no ha tenido un período; evalúe el posible embarazo y pídale que use un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado RUBI® durante 9 días consecutivos. También debe considerarse la posibilidad de ovulación y concepción antes del inicio de la medicación.

Si la paciente está cambiando de un método hormonal combinado como:

- Otra pastilla.
- Anillo vaginal.
- Parche.

✓ Indique que tome la primera píldora de color amarillo oscuro el primer día de su sangrado por privación. No debe seguir tomando las píldoras de su paquete de control de natalidad anterior. Si no tiene un sangrado por privación, descarte el embarazo antes de comenzar el tratamiento con RUBI®.

✓ Si anteriormente usó un anillo vaginal o un parche transdérmico, debe comenzar a usar RUBI® el día en que se retire el anillo o el parche.

✓ Indique a la paciente que use un método de respaldo no hormonal, como un condón o un espermicida, durante los primeros 9 días.

Si la paciente está cambiando de un método basado exclusivamente de progestágeno tal como:

- Píldoras de progestágeno solos.
- Implantes.
- Sistemas intrauterinos.
- Inyecciones.

✓ Indique que tome la primera píldora de color amarillo oscuro el día en que tomará su próxima píldora de solo progestágeno o el día de la extracción de su implante o sistema intrauterino, o el día en que le administrarán la siguiente inyección.

✓ Indique a la paciente que use un método de respaldo no hormonal, como un condón o un espermicida, durante los primeros 9 días.

Aseoramiento en caso de alteraciones gastrointestinales.

En caso de vómito severo o diarrea, la absorción puede no ser completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos o diarrea en un plazo de 3 a 4 horas después de tomar una tableta coloreada, esto puede considerarse como una tableta olvidada.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de RUBI® (estradiol valerato y estradiol valerato/dienogest) están disponibles en envases tipo blíster. Cada blíster contiene 28 comprimidos redondos, biconvexos, recubiertos con película, en el siguiente orden:

- 2 comprimidos recubiertos circulares de color amarillo oscuro con la inscripción "R1" en una de sus caras y el logo de GADOR en la cara opuesta.
- 5 comprimidos recubiertos circulares de color rojo claro con la inscripción "R2" en una de sus caras y el logo de GADOR en la cara opuesta.
- 17 comprimidos recubiertos circulares de color amarillo claro con la inscripción "R3" en una de sus caras y el logo de GADOR en la cara opuesta.



- * 2 comprimidos recubiertos circulares de color rojo oscuro con la inscripción "R4" en una de sus caras y el logo de GADOR en la cara opuesta.
- * 2 comprimidos recubiertos circulares de color blanco con la inscripción "R5" en una de sus caras y el logo de GADOR en la cara opuesta.

CONTRAINDICACIONES

No recetar **RUBI®** a las mujeres que se sabe que tienen lo siguiente:

- Alto riesgo de enfermedades trombóticas venosas o arteriales. Los ejemplos incluyen mujeres que son conocidas por:
 - * Fumadoras, si son mayores de 25 años [ver Advertencia y Advertencias y precauciones en recuadro].
 - * Tener trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, ahora o en el pasado [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Tener enfermedad cerebrovascular [ver Advertencias y precauciones].
 - * Tener enfermedad de la arteria coronaria [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Tener enfermedades trombotógicas del ritmo valvular o trombotismo del corazón (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con enfermedad valvular o fibrilación auricular) [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Han heredado o adquirido hipercoagulopatías [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Tener hipertensión no controlada [ver Advertencias y precauciones].
 - * Tener diabetes mellitus con enfermedad vascular [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Tener dolores de cabeza con síntomas neurológicos focales o migrañas con o sin aura si tiene más de 35 años [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Hemorragia uterina anormal no diagnosticada [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Cáncer de mama u otro cáncer sensible al estrógeno o al progestágeno, ahora o en el pasado [consulte Advertencias y precauciones].
 - * Tumores hepáticos, benignos o malignos, o enfermedad hepática [consulte Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica].
 - * Embarazo, porque no hay razón para usar AOC durante el embarazo [consulte Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos tromboembólicos y otros problemas vasculares

Suspenda **RUBI®** si ocurre un evento tromboótico arterial o venoso (TEV).

El uso de AOC aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso. Sin embargo, el embarazo aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso tanto o más que el uso de AOC. El riesgo de TEV en mujeres que usan AOC se ha estimado en 3 a 9 por cada 10,000 mujeres/año. El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Los datos de un gran estudio prospectivo de seguridad de cohortes de varios AOC sugieren que este mayor riesgo, en comparación con el de los no usuarios de AOC, es mayor durante los primeros 6 meses de uso de AOC. Los datos de este estudio de seguridad indican que el mayor riesgo de TEV está presente después de iniciar inicialmente un AOC o reiniciar (después de un intervalo de 4 semanas o más sin píldora) el mismo o un AOC diferente. El uso de AOC también aumenta el riesgo de trombosis arterial, como los accidentes cerebrovasculares y los infartos de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para estos eventos.

El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los anticonceptivos orales desaparece gradualmente después de que se suspenda el uso de AOC. Si es posible deje **RUBI®** al menos 4 semanas antes y hasta 2 semanas después de una cirugía mayor u otras cirurgías que tengan un riesgo elevado de tromboembolismo.

Comience con **RUBI®** no antes de 4 semanas después del parto, en mujeres que no estén amamantando. El riesgo de tromboembolismo posparto disminuye después de la tercera semana posparto, mientras que el riesgo de bñulaci3n aumenta después de la tercera semana posparto.

Se ha demostrado que los AOC aumentan los riesgos relativos y atribuibles de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares tromboticos y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos), aunque, en general, el riesgo es mayor entre las mujeres de mayor edad (>35 años) que también fuman. Los AOC también aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres con otros factores de riesgo subyacentes.

Los anticonceptivos orales deben usarse con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Suspenda **RUBI®** si hay una pérdida de visión, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas inexplicables. Evaluar la trombosis de la vena retiniana de inmediato. [Ver Reacciones adversas].

Carcinoma de los senos y órganos reproductivos

Las mujeres que actualmente tienen o han tenido cáncer de seno no deben usar **RUBI®** porque el cáncer de seno es un tumor sensible a las hormonas. Existe evidencia sustancial de que los AOC no aumentan la incidencia del cáncer de mama. Aunque algunos estudios anteriores han sugerido que los AOC podrían aumentar la incidencia del cáncer de mama, estudios más recientes no han confirmado tales hallazgos.

Algunos estudios sugieren que los AOC están asociados con un aumento en el riesgo de cáncer cervical o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe controversia sobre el grado en que estos hallazgos pueden deberse a diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

Las biopsias endometriales realizadas en un subconjunto de sujetos en un ensayo clínico de fase 3 no revelaron hallazgos inesperados o concernientes para los sujetos que tomaron AOC. [Ver Reacciones adversas].

Enfermedad hepática

Descontinúe **RUBI®** si se desarrolla ictericia. Las hormonas esteroideas pueden estar mal metabolizadas en pacientes con insuficiencia hepática. Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad y se haya excluido como causa a los AOC.

Los adenomas hepáticos están asociados con el uso de AOC. Una estimación del riesgo atribuible es 3.3 casos/100,000 usuarios de AOC. La rotura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal. Los estudios han demostrado un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en usuarios de AOC a largo plazo (>8 años). Sin embargo, el riesgo atribuible de cáncer de hígado en los usuarios de AOC es menos de un caso por millón de usuarios.

La colestasis relacionada con los anticonceptivos orales puede ocurrir en mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con el embarazo. Las mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con AOC pueden tener la afección recurrente con el uso posterior de AOC.

Presión arterial alta

Para las mujeres con hipertensión bien controlada, controle la presión arterial y suspenda **RUBI®** si la presión arterial aumenta significativamente. Las mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular no deben usar AOC.

Se ha informado un aumento de la presión arterial en mujeres que toman AOC, y este aumento es más probable en mujeres mayores y con una duración prolongada de uso. La incidencia de la hipertensión aumenta con el aumento de la concentración de progestina.

Enfermedad de la vesícula biliar

Los estudios sugieren un pequeño aumento del riesgo relativo de desarrollar la enfermedad de la vesícula biliar entre las usuarias de AOC.

Efecto metabólico de carbohidratos y lípidos

Monitoree cuidadosamente a las mujeres prediabéticas y diabéticas que toman **RUBI®**. Los AOC pueden disminuir la tolerancia a la glucosa de una manera relacionada con la dosis.

Considere la posibilidad de anticonceptivos alternativos para mujeres con dislipidemia no controlada. Una pequeña proporción de mujeres tendrá cambios de lípidos adversos mientras toman AOC.

Las mujeres con hipertigliceridemia, o un historial familiar de las mismas, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Dolor de cabeza

Si una mujer que toma **RUBI®** desarrolla nuevos dolores de cabeza que son recurrentes, persistentes o graves, evalúe la causa y suspenda **RUBI®** si está indicado.

Un aumento en la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodromática de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para la interrupción inmediata del AOC.

Irregularidades de sangrado

En ocasiones, las pacientes que reciben AOC tienen hemorragia y manchas importantes, especialmente durante los primeros tres meses de uso. Si el sangrado persiste o ocurre después de ciclos previamente regulares, verifique causas como el embarazo o la malignidad. Si se excluye la patología y el embarazo, las irregularidades de sangrado pueden resolverse con el tiempo o con un cambio a un AOC diferente.

Las mujeres que no están embarazadas y usan **RUBI®** pueden experimentar amenorrea. Según los diarios de las pacientes, la amenorrea ocurre en aproximadamente el 16% de los ciclos en mujeres que usan **RUBI®**. Se debe descartar el embarazo en caso de que la amenorrea ocurra en dos o más

ciclos consecutivos. Algunas mujeres pueden encontrar amenorrea u oligomenorrea después de suspender los AOC, especialmente cuando tal condición era preexistente.

Según los diarios de pacientes de tres ensayos clínicos que evaluaron la seguridad y la eficacia para la anticoncepción, el 10-23% de las mujeres experimentaron sangrado intracíclico por ciclo.

Uso de AOC antes o durante el embarazo temprano

Los estudios epidemiológicos exhaustivos no han revelado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que han usado anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico, particularmente en lo que se refiere a anomalías cardíacas y defectos en la reducción de la extremidad, cuando se toman de forma inadecuada durante el embarazo temprano. El uso de anticonceptivos orales debe interrumpirse si se confirma el embarazo.

La administración de anticonceptivos orales para inducir el sangrado de abstinencia no debe utilizarse como prueba de embarazo.

Depresión

Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser observadas cuidadosamente y RUBY® debe suspenderse si la depresión se repite en un grado grave.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de AOC puede cambiar los resultados de algunas pruebas de laboratorio, como factores de coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa y proteínas de unión. Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden necesitar mayores dosis de hormona tiroidea debido a que las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroideas aumentan con el uso de AOC.

Monitoreo

Una mujer que esté tomando AOC debe hacer una visita anual con su proveedor de atención médica para una revisión de la presión arterial y para otra atención médica indicada.

Interacciones de drogas

Las mujeres que toman medicamentos que son inductores fuertes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan) no deben elegir RUBY® como anticonceptivo oral mientras usan estos inductores y al menos 28 días después de la suspensión de estos inductores debido a la posibilidad de disminución de la eficacia anticonceptiva. [Ver Interacciones farmacológicas y Farmacología clínica].

Otras condiciones

En mujeres con angiodemia hereditaria, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angiodemia. Ocasionalmente puede aparecer melasma, especialmente en mujeres con antecedentes de melasma gravídico. Las mujeres con tendencia al melasma deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta mientras toman AOC.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves con el uso de AOC se discuten en otra parte del etiquetado:

- Eventos cardiovasculares graves y accidentes cerebrovasculares [consulte la sección de Advertencias y precauciones (5.1)].
 - Eventos vasculares [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
 - Enfermedad hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Las reacciones adversas notificadas comúnmente por las usuarias de AOC son:
- Sangrado uterino irregular.
 - Náusea.
 - Sensibilidad en los senos.
 - Dolor de cabeza.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Estudios anticonceptivos y sangrado menstrual abundante

Un total de 2,131 mujeres, de 18 a 54 años de edad, que tomaron al menos una dosis del medicamento se inscribieron en cuatro ensayos clínicos de fase 3. Un total de 1,867 sujetos se incluyeron en dos estudios clínicos de fase 3 con una duración de tratamiento de hasta 28 ciclos con el medicamento como anticonceptivo oral y 264 sujetos en los dos ensayos clínicos de fase 3 con una duración de tratamiento de 7 ciclos evaluando al medicamento en el tratamiento de Hemorragia menstrual abundante, prolongada y/o frecuente en mujeres sin patología orgánica.

Reacciones adversas que conducen a la interrupción del estudio: El 11.4% de las mujeres abandonaron los ensayos clínicos debido a una reacción adversa; las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron: El trastorno menstrual (metrorragia, menorragia, menstruación irregular, hemorragia genital, hemorragia vaginal, hemorragia uterina disfuncional) (2.3%); cambios en el estado de ánimo (depresión, cambios de humor, alteración del estado de ánimo, estado de ánimo deprimido, trastorno distímico, llanto) (1.2%); acné (1.1%); dolor de cabeza (incluidas las migrañas) (1.1%) y aumento de peso (0.7%).

Reacciones adversas comunes (≥2%): dolor de cabeza (incluidas las migrañas) (12.7%), dolor en los senos, molestias o sensibilidad (7.0%), trastornos menstruales (metrorragia, menstruación irregular, menorragia, hemorragia vaginal, hemorragia uterina disfuncional, hemorragia genital, sangrado de retiro anormal, hemorragia uterina) (6.9%), náuseas o vómitos (6.0%), acné (3.9%), cambios de humor (depresión, cambios de humor, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo alterado, afectación afectiva, trastorno distímico; llanto) (3.0%) y aumento de peso (2.9%).

Reacciones adversas graves: infarto de miocardio (2 casos), quiste ovárico roto (2 casos), trombosis venosa profunda, hiperplasia nodular focal del hígado, mioma uterino, colecistitis aguda y colecistitis crónica deficiente.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Consulte el etiquetado de todos los medicamentos de uso concurrente para obtener más información sobre las interacciones con los anticonceptivos hormonales o el potencial de alteraciones enzimáticas.

Efectos de otros medicamentos en los anticonceptivos orales combinados

Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC: Dienogest es un sustrato del CYP3A4. Las mujeres que toman medicamentos que son fuertes inductores del CYP3A4 no deben elegir RUBY® como anticonceptivo oral mientras usan estos inductores y durante al menos 28 días después de la interrupción de estos inductores debido a la posibilidad de un aumento del sangrado intercurrente y/o una disminución de la eficacia anticonceptiva.

Los medicamentos o productos a base de hierbas que inducen ciertas enzimas, como el CYP3A4, pueden disminuir la eficacia de los AOC o aumentar el sangrado intercurrente. Algunos medicamentos o productos herbales que pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales incluyen fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentan, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, topiramato y productos que contienen hierba de San Juan. Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otras drogas pueden llevar a un sangrado importante o al fracaso de los anticonceptivos. Aconseje a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo alternativo o un método de respaldo cuando se utilicen inductores enzimáticos con AOC, y que continúen con el anticonceptivo de respaldo durante 28 días después de discontinuar el inductor enzimático para asegurar la fiabilidad anticonceptiva. La administración concomitante de dosis múltiples de rifampicina inductor de CYP3A4 fue con estradiol valerato/dienogest en mujeres sanas postmenopáusicas condujo a una disminución de la exposición sistémica a dienogest y estradiol en estado estable.

Sustancias que aumentan la exposición sistémica a los AOC (inhibidores de enzimas): Administración concomitante de inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 como antifúngicos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y la toronja aumentó las concentraciones séricas de estradiol y dienogest.

En un estudio de dosis múltiples donde se investigó el efecto de los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol y eritromicina), las exposiciones a estradiol y dienogest en estado estable aumentaron cuando se administraron conjuntamente con ketoconazol o eritromicina.

Inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/virus de la hepatitis C (VHC) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos: Se han observado cambios significativos (aumento y disminución) en las concentraciones plasmáticas de estrógeno y progesterona en algunos casos de administración conjunta de VIH/inhibidores de la proteasa del VHC o con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

Antibióticos: hay informes de embarazo mientras tomaba anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero los estudios clínicos farmacocinéticos no han mostrado efectos constantes de los antibióticos en las concentraciones plasmáticas de esteroides sintéticos.

Efectos de los anticonceptivos orales combinados sobre otras drogas

Los AOC que contienen étnilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otros

compuestos. Se ha demostrado que los AOC disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones; por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de la dosis de lamotrigina. Consulte la etiqueta del medicamento de uso simultáneo para obtener más información sobre las interacciones con los AOC o el potencial de alteraciones enzimáticas.

Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden necesitar mayores dosis de hormona tiroidea debido a que las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroideos aumentan con el uso de AOC.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los factores de coagulación, los lípidos, la tolerancia a la glucosa y las proteínas de unión.

USO EN POBLACIÓN ESPECIAL

Embarazo

Hay poco o ningún aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que usan AOC sin darse cuenta durante el embarazo temprano. Los estudios epidemiológicos y los metalanálisis han encontrado un mayor riesgo de defectos congénitos genitales o no genitales (incluidas anomalías cardíacas y defectos de reducción de la extremidad) después de la exposición a dosis bajas de AOC antes de la concepción o durante el embarazo temprano. La administración de AOC para inducir el sangrado por abstinencia no debe utilizarse como prueba de embarazo. Los AOC no deben usarse durante el embarazo para tratar el aborto amenazado o habitual.

Las mujeres que no amamantan pueden comenzar a tomar AOC no antes de las cuatro semanas posteriores al parto.

Madres lactantes

Cuando sea posible, aconseje a la madre lactante que use otras formas de anticoncepción hasta que haya destetado a su hijo. Los AOC que contienen estrógeno pueden reducir la producción de leche en las madres que amamantan. Esto es menos probable que ocurra una vez que la lactancia esté bien establecida; sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento en algunas mujeres. Pequeñas cantidades de esteroides y/o metabolitos anticonceptivos orales están presentes en la leche materna.

Uso pediátrico

Adolescentes: La seguridad y la eficacia de estradiol valerato/dienogest ha sido establecida en mujeres en edad reproductiva; sin embargo no hay datos disponibles en menores de 18 años.

Uso geriátrico

No se ha estudiado en mujeres posmenopáusicas y no está indicada en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia renal, pero es poco probable que exista un efecto que requiera un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática. Las hormonas esteroideas pueden estar mal metabolizadas en pacientes con insuficiencia hepática. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad.

Índice de masa corporal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en mujeres con un IMC de >30 kg/m².

SOBREDOSIS

No ha habido informes de efectos graves de la sobredosis, incluida la ingestión por parte de niños. La sobredosis puede causar sangrado por abstinencia en mujeres y náuseas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Los AOC reducen el riesgo de quedar embarazadas principalmente al suprimir la ovulación. Otros posibles mecanismos pueden incluir cambios en el moco cervical que inhiben la penetración de los espermatozoides y cambios en el endometrio que reducen la probabilidad de implantación.

Farmacodinamia

El estrógeno en RUBI® es el estradiol valerato, un proágeno sintético de 17β-estradiol. La progestina en RUBI® es dienogest (DNG). DNG muestra las propiedades de los derivados de la 19-nortestosterona, así como las propie-

dades asociadas con los derivados de la progesterona.

Electrofisiología cardíaca

El efecto en la prolongación del intervalo QT se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, positivo (moxifloxacina 400 mg) y negativo (placebo) controlado en sujetos sanos. A un total de 53 sujetos se les administró 3 mg de dienogest y 2 mg de estradiol valerato, dienogest 10 mg, y placebo como dosis de una vez al día durante 4 días, y moxifloxacina 400 mg como una dosis oral única. El límite superior del intervalo de confianza del 90% para el QTc más grande, ajustado con placebo y corregido en la línea de base basado en el método de corrección de Friedberg (QTcF) fue inferior a 10 ms, el umbral para la preocupación regulatoria.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de estradiol valerato, la escisión a 17β-estradiol y ácido valérico tiene lugar durante la absorción por la mucosa intestinal o en el curso del primer pasaje hepático. Esto da lugar al estradiol y sus metabolitos, estrona y otros metabolitos. Las concentraciones séricas máximas de estradiol de 73.3 pg/ml se alcanzan a una mediana de aproximadamente 6 horas (rango: 1.5 a 12 horas) y el área bajo la curva de concentración de estradiol [AUC (0–24h)] fue de 1301 pg·h/mL después de ingesta única de una tableta que contiene 3 mg de estradiol valerato en ayunas en el día 1 del régimen secuencial de 28 días.

La biodisponibilidad de dienogest es de alrededor del 91%. Las concentraciones séricas máximas de dienogest en suero de 91.7 ng/ml se alcanzan en una media de aproximadamente 1 hora (rango: 0.5–1.5 horas) y el área bajo la curva de concentración de dienogest [AUC (0–24 h)] fue de 964 ng·h después de una administración oral única contienen 2 mg de estradiol valerato/3 mg de dienogest en ayunas. La farmacocinética de dienogest es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 1 a 8 mg. El estado estacionario se alcanza después de 4 días de la misma dosis de 2 mg de dienogest. La relación de acumulación media para el AUC (0–24h) es de aproximadamente 1.24. Los parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios en estado estable después de dosis orales repetidas de un comprimido combinado de dienogest de estradiol valerato 2 mg / 3 mg en mujeres fértiles en ayunas se informan en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos séricos de la media aritmética (SD) en estado estacionario (en el día 24) después de dosis orales repetidas de 2 mg EV/3 mg DNG en los días 8 a 24 del régimen de 28 días en mujeres fértiles en ayunas = 15

Parámetros	Dienogest	Estradiol	Estroma
C _{max}	85.2 (19.7) ng/ml	70.5 (25.9) pg/ml	483 (198) pg/ml
T _{max} (h) ^a	1.5 (1–2)	3 (1.5–12)	4 (3–12)
AUC (0–24h)	828 (187) ng·h/ml	1323 (480) pg·h/ml	7562 (3403) pg·h/ml
t½ (h)	12.3 (1.4)	NA	NA

^a Mediana (rango) para T_{max}.

C_{max} = concentración sérica máxima.

T_{max} = tiempo para alcanzar la concentración máxima.

AUC (0–24h) = área bajo la curva de concentración-tiempo desde 0 h punto de

datos hasta 48 h post-administración.

NA: datos no disponibles.

Efecto de los alimentos

La ingesta de alimentos concomitante en mujeres resultó en una disminución del 28% para la C_{max} de dienogest y un aumento del 23% de la C_{max} de estradiol, mientras que la exposición (AUC) de dienogest y estradiol no cambió.

Distribución

En suero, el 38% del estradiol está unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), el 60% a la albúmina y el 2–3% circula en forma libre. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 1.2 l/kg después de la administración intravenosa (IV).

Una fracción relativamente alta (10%) de dienogest circulante está presente en forma libre, y aproximadamente el 90% está unido no específicamente a la

albumina. Dienogest no se une a SHBG y globulina fijadora de corticosteroides (CBG). El volumen de distribución en estado estable (V_d , ss) de dienogest es de 46 L después de la administración IV de 85 mcg de 3H-dienogest.

Metabolismo

Después de la administración oral de estradiol valerato, aproximadamente el 3% de la dosis está directamente biodisponible como el estradiol. El estradiol sufre un extenso efecto de primer paso y una parte considerable de la dosis administrada ya se metaboliza en la mucosa gastrointestinal. Se sabe que la familia CYP 3A desempeña el papel más importante en el metabolismo del estradiol humano. Junto con el metabolismo pre-sistémico en el hígado, aproximadamente el 95% de la dosis administrada por vía oral se metaboliza antes de ingresar a la circulación sistémica. Los principales metabolitos son la estrona y sus conjugados de sulfato o glucurónido.

Dienogest se metaboliza ampliamente por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación), con la formación de metabolitos endocrínicamente inactivos. CYP3A4 fue identificado como una enzima predominante que cataliza el metabolismo del dienogest.

Excreción

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, y aproximadamente el 10% se excreta en las heces. La vida media terminal del estradiol es de aproximadamente 14 horas.

Dienogest se excreta principalmente por vía renal en forma de metabolitos y el dienogest no modificado es la fracción dominante en el plasma. La vida media terminal de dienogest es de aproximadamente 11 horas.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico: Se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la eficacia sea la misma para los adolescentes pospúbicos menores de 18 años y para los usuarios mayores de 18 años. El uso de este producto antes de la menarquia no está indicado.

Uso geriátrico: no se ha estudiado en mujeres posmenopáusicas y no está indicado en esta población

Insuficiencia renal: la farmacocinética no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: la farmacocinética no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática. Las hormonas esteroideas pueden estar mal metabolizadas en pacientes con insuficiencia hepática. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. **Índice de masa corporal:** no se ha evaluado la eficacia en mujeres con un IMC de >30 kg/m².

Interacciones con otros medicamentos

Consulte el etiquetado de todos los medicamentos de uso simultáneo para obtener más información sobre las interacciones con orales anticonceptivos o la posibilidad de alteraciones enzimáticas.

Efectos de otras drogas en los anticonceptivos orales combinados

Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC: Dienogest es un sustrato del CYP3A4.

Los medicamentos o productos herbales que inducen ciertas enzimas, como el CYP3A4, pueden disminuir la eficacia de los AOC o aumentar el sangrado de ruptura.

El efecto del inductor de CYP3A4 rifampicina se estudió en un estudio de centro único de etiqueta abierta, no aleatorizado, en 16 pacientes. Mujeres posmenopáusicas sanas. Todos los voluntarios recibieron un régimen de tratamiento de 2 mg de estradiol valerato y 3 mg comprimidos combinados de dienogest, dosificados una vez al día durante 17 días, y de rifampicina, que se administró una vez al día en una dosis oral de 600 mg en los días 12 a 16. Farmacocinética del estradiol y dienogest durante las 24 horas (24 h) en los días 11 y se compararon 17. La administración conjunta de rifampicina con estradiol valerato/dienogest comprimidos llevó a un 52% y 83% disminución de la media C_{max} y AUC (0–24h), respectivamente, para dienogest y una disminución del 25% y 44% en C_{min} y AUC (0–24h), respectivamente, para el estradiol en estado estacionario.

Sustancias que aumentan la exposición sistémica de los AOC (inhibidores de enzimas)

El efecto de un fuerte inhibidor del CYP3A4, el ketoconazol, sobre el dienogest y la exposición al estradiol se estudió en un estudio abierto, unidireccional y unidireccional en mujeres caucásicas sanas posmenopáusicas. Una tableta de 2 mg de estradiol valerato y 3 mg de dienogest se administró por vía oral una vez al día durante 14 días. Doce voluntarias recibieron una dosis oral de 400 mg de ketoconazol (es decir, 2 comprimidos que contienen 200 mg de ketoconazol) una vez al día durante 7 días (días 8 a 14). Se comparó

la farmacocinética de veinticuatro horas de estradiol y dienogest en los días 7 y 14. La coadministración con el inhibidor fuerte ketoconazol aumentó el AUC (0–24 h) en estado estable para dienogest y estradiol en 2.86 y 1.57 veces, respectivamente. También hubo un aumento de 1.94 y 1.65 veces de la C_{min} en estado estable para dienogest y estradiol cuando se administró conjuntamente con ketoconazol.

El efecto de un inhibidor moderado del CYP3A4, la eritromicina en dienogest y la exposición al estradiol se estudió en un estudio abierto, unidireccional, unidireccional y cruzado en mujeres caucásicas sanas posmenopáusicas. Una tableta de 2 mg de estradiol valerato y 3 mg de dienogest se administró por vía oral una vez al día durante 14 días. Doce voluntarias recibieron una dosis oral de 500 mg de eritromicina tres veces al día durante 7 días (días 8 a 14). Se comparó la farmacocinética de veinticuatro horas de estradiol y dienogest en los días 7 y 14. Cuando se administró junto con el inhibidor moderado eritromicina, el AUC (0–24 h) de dienogest y estradiol en estado estable aumentó en 1.62 y 1.33 veces, respectivamente. También hubo una aumento de 1.33 y 1.51 veces de la C_{min} en estado estable para dienogest y estradiol, respectivamente, cuando se coadministró con eritromicina.

Inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa:

Se han observado cambios significativos (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas del estrógeno y la progestina en algunos casos de administración concomitante de inhibidores de la proteasa del VIH/VHC o sin nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Antibióticos: Ha habido informes de embarazo mientras tomaba anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero los estudios clínicos farmacocinéticos no han mostrado efectos constantes de los antibióticos en las concentraciones plasmáticas de esteroides sintéticos.

Efectos de los anticonceptivos orales combinados con otros medicamentos

Los AOC, que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otros compuestos. Se ha demostrado que los AOC disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones; por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de la dosis de lamotrigina. Consulte la etiqueta del medicamento de uso simultáneo para obtener más información sobre las interacciones con los AOC o el potencial de alteraciones enzimáticas.

Los estudios *in vitro* con enzimas CYP humanas no indicaron un potencial inhibitorio de dienogest en concentraciones clínicamente relevantes.

Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden necesitar mayores dosis de hormona tiroidea debido a que la concentración sérica de globulina fijadora de tiroideas aumenta con el uso de AOC.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en ratones a los que se administró oralmente dienogest por sonda nasogástrica con dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día (machos) y 10, 30 y 100 mg/kg/día (hembras), las exposiciones sistémicas en las hembras tuvieron 1.1, 3.5 y 10.6 veces la exposición (AUC de dienogest) de las hembras que tomaron una dosis de 3 mg. Se observó una incidencia estadísticamente significativamente más alta de pólipos estromales del útero en hembras que recibieron 100 mg/kg. En un estudio similar en ratas a las que se administró 1, 3 y 10 mg/kg durante 104 semanas; 0.2, 1.4 y 6.1 veces la exposición de las hembras que tomaron una dosis de 3 mg, no hubo neoplasmas relacionados con el fármaco estadísticamente significativos.

Dienogest no fue mutagénico *in vitro*. Pruebas de mutación inversa en bacterias, en pruebas de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos, células de linfoma de ratón y células de pulmón de hamster chino; y pruebas de síntesis de ADN no programada (UDS) en células de hígado de ratas y humanos. Dienogest también fue negativo en una prueba de micronúcleo de ratón *in vivo*, un modelo de promoción de iniciación de hígado de ratón y una prueba de UDS *in vitro* en ratas hembras.

Toxicología y/o farmacología animal

Estudios no clínicos en animales *in vivo*, han demostrado que, además de las actividades progestogénicas, el DNG carece de actividades estrogénicas, androgénicas, glucocorticoides y mineralocorticoides.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ensayos clínicos de anticonceptivos orales

El estudio realizado en América del Norte (EE. UU. y Canadá) fue un estudio de embarazo no intencional, multicéntrico, de etiqueta abierta, de un solo

brazo. Hubo 490 sujetos sanos entre 18 y 35 años de edad (edad media: 25.1 años) que fueron tratados durante un máximo de 28 ciclos de 28 días cada uno. La demografía racial de las mujeres inscritis fue: caucásica (76%), hispana (13%), afroamericana (7%), asiática (3%) y otra (1%). El rango de peso para las mujeres tratadas fue de 40 a 100 kg (peso promedio: 62.5 kg) y el rango de IMC fue de 14 a 30 kg/m² (IMC promedio: 23.3 kg/m²). De las mujeres tratadas, el 15% suspendió el tratamiento del estudio debido a un evento adverso, el 13% se perdió durante el seguimiento, el 10% retiró su consentimiento, el 8% se suspendió debido a otra razón, el 1% se suspendió debido a la desviación del protocolo y el 1% se suspendió debido al embarazo. El estudio realizado en Europa (Alemania, Austria y España) fue un estudio multicéntrico, abierto, de anticoncepción de un solo brazo. Hubo 1.377 sujetos sanos entre 18 y 50 años de edad (edad media: 30.3 años) que fueron tratados durante 20 ciclos de 28 días cada uno. La demografía racial de las mujeres inscritas fue predominantemente caucásica (99.2%). El rango de peso para las mujeres tratadas fue de 38 a 98 kg (peso promedio: 63.8 kg) y el rango de IMC fue de 15 a 31.8 kg/m² (IMC promedio: 22.8 kg/m²). De las mujeres tratadas, el 10% interrumpió el tratamiento del estudio debido a un evento adverso, el 5% se suspendió debido a otra razón, el 2% se perdió durante el seguimiento, el 2% se suspendió debido a la desviación del protocolo, el 2% retiró su consentimiento y el 1% se suspendió debido al embarazo. El Índice Pearl (PI) fue el criterio de valoración principal de eficacia utilizado para evaluar la fiabilidad de los anticonceptivos y se evaluó en cada uno de los dos estudios, asumiendo que todos los sujetos tenían riesgo de embarazo en todos los ciclos de medicación, a menos que se documentara un anticonceptivo de respaldo. El IP se basa en los embarazos que se produjeron después del inicio del tratamiento y dentro de los 7 días posteriores a la última ingesta de píldoras. Los ciclos en los que no se produjo la concepción, pero que incluían el uso de anticonceptivos de respaldo, no se incluyeron en el cálculo del PI. El PI también incluye pacientes que no tomaron el medicamento correctamente. El IP estimado para el estudio norteamericano es de 1.64 y el PI estimado para el estudio europeo es de 1.04. El método de Kaplan-Meier también se usó para calcular la tasa de fracaso anticonceptivo. El resumen de los índices de Pearl y las tasas acumuladas de falla anticonceptiva se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Resumen de los índices de Pearl y las tasas acumuladas de fallas de anticonceptivos

Estudios	Grupo etario	Tratamiento relativo Ciclos de exposición	Número de embarazos en 13 ciclos y 7 días después del último tratamiento	Índice de Pearl	Límite superior del 95% CI	Tasa de fracaso anticonceptivo al final del primer año
Norte- américa	18-35	3,969	5	1.64	3.82	0.016
Europa	18-35	11,275	9	1.04	1.97	0.010

² Tiempo total de exposición al tratamiento sin anticoncepción de respaldo.

Ensayos clínicos de sangrado menstrual intenso

La eficacia y seguridad se evaluaron en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo. El estudio 308960 se realizó en los Estados Unidos y Canadá y el estudio 308961 se realizó en Australia y 9 países europeos. Los estudios fueron idénticos en diseño. Los estudios incluyeron mujeres de 18 años o más, con un diagnóstico de sangrado uterino disfuncional caracterizado por sangrado abundante, prolongado y/o frecuente sin patología orgánica. El sangrado menstrual abundante (HMB) se definió como una pérdida de sangre menstrual de 80 ml o más en al menos 2 episodios de sangrado. El diagnóstico de HMB se documentó mediante la recolección de protección sanitaria (almohadillas y tampones) usados para cuantificar la pérdida de sangre evaluada por el método de hematina alcalina. En general, alrededor del 85% de los sujetos calificaron para el estudio porque tenían síntomas de sangrado menstrual abundante. Un total de 421 mujeres con una edad media de 38.2 y un IMC promedio de 25.5 se asignaron al azar a los dos estudios clínicos, para un total de 269

mujeres en el grupo de Natazia y 152 mujeres en el grupo de placebo, y se las trató durante siete ciclos de 28 días. Aproximadamente el 81% eran caucásicas, el 13% eran negras y el 6% eran hispanas o asiáticas u otros. La variable principal de eficacia fue la proporción de sujetos que se sintieron completamente aliviados de los síntomas, que se definió por el número de sujetos con ausencia de cualquier síntoma hemorrágico disfuncional y que cumplieron con 8 criterios estrictamente definidos para el éxito durante la evaluación de eficacia de 90 días fase. En el estudio 308960, la proporción de pacientes con intención de tratar con alivio completo de los síntomas fue del 29.2% en el grupo de Natazia en comparación con el 2.9% en el grupo de placebo. En el estudio 308961, la proporción de sujetos con intención de tratar con alivio completo de los síntomas fue del 29.5% en el grupo de Natazia en comparación con el 1.2% en el grupo de placebo.

En ambos estudios, Natazia fue eficaz en el tratamiento de los síntomas de HMB en el subconjunto de mujeres que ingresaron al estudio con síntomas específicos de HMB. Entre las pacientes con HMB, la pérdida de sangre menstrual (MBL) se redujo estadísticamente de manera significativa en el grupo tratado con Natazia en comparación con el placebo ($p < 0.0001$ para ambos estudios). Al evaluar los datos basados en ciclos de 28 días, la mediana del volumen de la sangre menstrual en el Ciclo 7 se redujo de la mediana de referencia en un 90% en un ensayo y en un 87% en el otro. Para las mujeres tratadas con placebo, la mediana del volumen sanguíneo menstrual en el Ciclo 7 se redujo de la mediana de referencia en un 14% y 32% en los dos ensayos, respectivamente. Las figuras 1 y 2 muestran el volumen de MBL por ciclo y por estudio.

Figura 1: Volumen de pérdida de sangre menstrual mediano por ciclo (Estudio 308960).

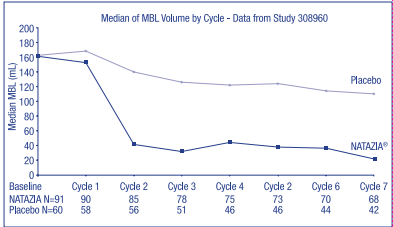
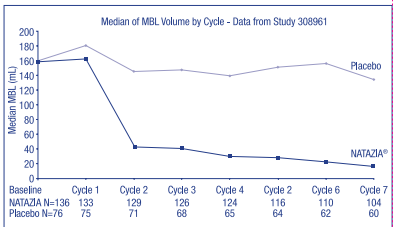


Figura 2: Volumen medio de pérdida de sangre menstrual por ciclo (Estudio 308961).



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han observado efectos.

PRESENTACIÓN

RUB® 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 envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.
Uruguay: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.
Ecuador: Conservar a temperatura no mayor a 30°C.
Venta bajo receta médica.

PERÍODO DE VALIDEZ

No uso inmediato de la fecha de vencimiento indicada en el envase mediat (Caja) o inmediato (Blister).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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

INFORMACIÓN PARA LAS PACIENTES

GENERALIDADES

- Lea atentamente este instructivo que le servirá para el manejo confiable del medicamento que le han prescrito.
- Muchos de los consejos y advertencias son comunes a todos los anticonceptivos orales y no necesariamente son particulares 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 leerlo.
- Si de su lectura surgiera alguna duda, consulte a su médico.
- Su médico le ha prescrito 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.

ADVERTENCIA A MUJERES QUE FUMAN

No use **RUBI®** si fuma cigarrillos y tiene más de 35 años. Fumar aumenta su riesgo de sufrir efectos secundarios cardiovasculares graves (problemas cardíacos y de los vasos sanguíneos) de las píldoras anticonceptivas, incluida la muerte por ataque cardíaco, coágulos de sangre o apoplejía. Este riesgo aumenta con la edad y la cantidad de cigarrillos que fuma.

Las píldoras anticonceptivas ayudan a disminuir las probabilidades de quedar embarazadas cuando se toman según las indicaciones. No protegen contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

¿Qué es RUBI® y para qué se utiliza?

RUBI® es una píldora anticonceptiva. Contiene dos hormonas femeninas, un estrógeno llamado estradiol valerato y una progestina llamada dienogest. El estradiol valerato es un estrógeno sintético que se convierte en estradiol en su cuerpo.

RUBI® se usa para tratar la menstruación intensa (su período mensual) que no está causada por ninguna afección diagnosticada del útero (matriz) en mujeres que deciden usar un anticonceptivo oral para el control de la natalidad. Hable con su médico para determinar si su sangrado es más intenso de lo normal.

¿Cómo funciona RUBI®?

Las píldoras anticonceptivas evitan que los ovarios produzcan y liberen óvulos maduros. **RUBI®** disminuye el sangrado menstrual al adelgazar el revestimiento del útero.

¿Qué tan bien funciona RUBI® para la anticoncepción?

Su probabilidad de quedar embarazada depende de qué tan bien siga las instrucciones para tomar sus píldoras anticonceptivas. Cuanto mejor siga las instrucciones, menos posibilidades tendrá de quedar embarazada. Según los resultados de dos estudios clínicos, 1 a 2 de cada 100 mujeres pueden quedar embarazadas durante el primer año de uso de **RUBI®**. La siguiente tabla muestra la posibilidad de quedar embarazada para las mujeres que usan diferentes métodos anticonceptivos. Cada cuadro en la tabla contiene una lista de métodos de control de natalidad que son similares en efectividad. Los métodos más efectivos están en la parte superior de la tabla. El cuadro en la parte inferior de la tabla muestra la posibilidad de quedar embarazada para las mujeres que no usan métodos anticonceptivos y están tratando de quedar embarazadas.

Menos de 1 embarazo por cada 100 mujeres en un año.

Menos embarazos

10 a 20 embarazos por cada 100 mujeres en un año

85 o más embarazos por cada 100 mujeres en un año

Más embarazos

- Implante
- Inyecciones
- Dispositivos intrauterinos
- Esterilización

- Pastillas anticonceptivas
- Parches de piel
- Anillo vaginal con hormonas

- Condones
- Diafragmas

- Sin sexo durante los días más fértiles del ciclo mensual
- Espermicida
- Retirada

- Ningún método anticonceptivo

¿Qué tan bien funciona RUBI® para el sangrado menstrual abundante?

En dos ensayos clínicos en mujeres con sangrado menstrual abundante que fueron tratadas con **RUBI®**, su sangrado menstrual se redujo en un promedio de 90% en un ensayo y 87% en el otro. Para las mujeres tratadas con placebo, su sangrado menstrual se redujo en un promedio de 14% y 32% en los dos ensayos, respectivamente.

¿Cómo tomo RUBI®?

Tome una pastilla todos los días al mismo tiempo. Tome las pastillas en el orden indicado en el blister.

No omita las píldoras ni se demore en tomarlas por más de 12 horas. Si olvida tomar las píldoras (incluido comenzar el paquete tarde), podría quedar embarazada. Cuantas más píldoras se olvide, más probabilidades tendrá de quedar embarazada.

Si tiene problemas para acordarse de tomar **RUBI®**, hable con su médico o farmacéutica sobre cómo facilitar la toma de pastillas o cómo usar otro método anticonceptivo.

Es posible que tenga manchas o un ligero sangrado la primera vez que tome **RUBI®**. Al principio, es normal que haya manchas o un ligero sangrado.

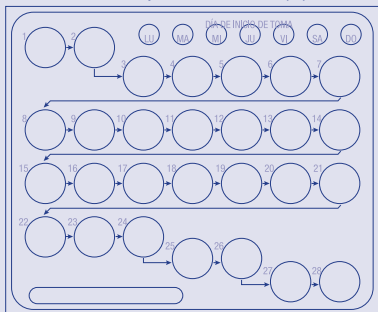
Es posible que sienta malestar estomacal (náuseas), especialmente durante los primeros meses de tratamiento con **RUBI®**. Si se siente mal del estómago, no deje de tomar la píldora. El problema normalmente desaparecerá. Si su náusea no desaparece, llame a su médico.

Si vomita o tiene diarrea dentro de las 4 horas de haber tomado la píldora, siga las instrucciones de "Qué debo hacer si me olvidé de tomar alguna píldora".

Las píldoras que faltan también pueden causar manchas o sangrado leve, incluso cuando toma las píldoras olvidadas más tarde. En los días en que toma 2 píldoras para compensar las píldoras olvidadas, también podría sentirse un poco mal del estómago.

Antes de empezar a tomar RUBI®.

Decide a qué hora del día quieres tomar tu píldora. Es importante tomarlo a la misma hora todos los días y en el orden indicado en el paquete de blister.



Posición 1-2 comprimidos recubiertos amarillos oscuros.

Posición 3-7 comprimidos recubiertos rojos claros.

Posición 8-24 comprimidos recubiertos amarillos claros.

Posición 25-26 comprimidos recubiertos rojos.

Posición 27-28 comprimidos recubiertos blancos.

Mira tu blister RUBI®. El paquete de blister tiene 4 filas de 7 píldoras cada una, para un total de 28 píldoras. Encontrar:

En el paquete dónde comenzar a tomar sus pastillas.

En qué orden tomar las pastillas

Cada blister RUBI® tiene 28 pastillas.

2 pastillas de color amarillo oscuro con hormonas, para los días 1 y 2.

5 pastillas rojas medianas con hormonas para los días 3-7

17 píldoras de color amarillo claro con hormonas para los días 8 a 24

2 pastillas de color rojo oscuro con hormonas para los días 25 y 26.

2 pastillas blancas sin hormonas para los días 27 y 28.

Después de tomar la última píldora blanca (día 28) del paquete blister, comience a tomar la primera píldora amarilla oscura de un paquete nuevo al día siguiente, ya sea que tenga o no su periodo.

Asegúrese de tener listo en todo momento otro tipo de control de la natalidad (como condones y espermicidas) para usar como una copia de seguridad en caso de que pierda las píldoras.

No es raro perder un periodo. Sin embargo, si pierde 2 periodos seguidos o siente que puede estar embarazada, acuda a su médico. Si está embarazada, debe dejar de tomar RUBI®.

Cuándo iniciar RUBI®

Si comenzó a tomar RUBI® y no utilizó un método anticonceptivo hormonal antes:

Tomar la primera píldora de color amarillo oscuro el primer día (día 1) de su ciclo menstrual natural. El primer día de su ciclo menstrual es el primer día en que comienza a detectar o sangrar.

Use un anticonceptivo de respaldo no hormonal, como un condón y un espermicida, durante los primeros 9 días que tome RUBI®.

Si comienza a tomar RUBI® y está cambiando de un método hormonal combinado como:

- otra pastilla
- anillo vaginal
- parche

Tomar la primera píldora de color amarillo oscuro el primer día de su periodo. No continúe tomando las píldoras de su paquete de control de natalidad anterior. Si no tiene un periodo, comuníquese con su médico antes de comenzar con RUBI®.

Si anteriormente usó un anillo vaginal o un parche transdérmico, debe comenzar a usar RUBI® el día en que se retire el anillo o el parche.

Use un método de respaldo no hormonal, como un condón y un espermicida, durante los primeros 9 días que tome RUBI®.

Si comienza a tomar RUBI® y está cambiando de un método de progestágeno solo como:

- píldora de progestágeno solo.
- implante.
- sistema intrauterino.
- inyección.

Tomar la primera píldora de color amarillo oscuro el día en que tomaría su próxima píldora de progestágeno solo o el día de la extracción de su implante o sistema intrauterino o el día en que habría recibido la próxima inyección.

Use un método de respaldo no hormonal, como un condón y un espermicida, durante los primeros 9 días que tome RUBI®.

¿Qué debo hacer si me olvidé de alguna píldora?

Si olvidó comenzar un nuevo blister, es posible que ya esté embarazada. Use anticonceptivos de respaldo (como condones y espermicidas) cuando tenga relaciones sexuales. Acuda a su médico o farmacéutico si no está segura de estar embarazada.

No tome más de 2 pastillas en un día. En los días en que toma 2 píldoras para compensar las que olvidó, es posible que se sienta un poco mal del estómago (náuseas).

Si comienza a vomitar o tiene diarrea dentro de las 4 horas después de tomar su píldora, tome otra píldora del mismo color de su paquete de blister extra.

Si tiene menos de 12 horas tarde tomando su pastilla

- Tome su pastilla tan pronto como lo recuerde.
- Tome la siguiente píldora a la hora habitual.
- No es necesario usar anticonceptivos de respaldo.

Si olvidó tomar su pastilla por más de 12 horas

Días 1-17

- Tome su píldora olvidada inmediatamente.
- Tome su próxima píldora a la hora habitual (es posible que tenga que tomar dos píldoras ese día).
- Use un anticonceptivo de respaldo durante los próximos 9 días.
- Continúe tomando una píldora todos los días a la misma hora durante el resto de su ciclo.

Días 18-24

- No tome ninguna píldora de su blister actual y deséchela
- Tome la píldora del día 1 de un nuevo blister.
- Use anticonceptivos de respaldo durante los próximos 9 días.
- Continúe tomando una píldora del nuevo blister a la misma hora cada día.

Días 25-28

- Tome su píldora olvidada inmediatamente.
- Tome su próxima píldora a la hora habitual (es posible que tenga que tomar dos píldoras ese día).
- No se necesita anticoncepción de respaldo.
- Continúe tomando una píldora todos los días a la misma hora durante el resto de su ciclo.

Si olvidó tomar 2 píldoras de una fila

Días 1 a 17 (si olvidó las píldoras para los días 17 y 18, siga las instrucciones para los días 17 a 25)

- No tome las pastillas olvidadas. En su lugar, tome la píldora para el día en que notó por primera vez que había perdido las píldoras.
- Use anticonceptivos de respaldo durante los próximos 9 días.
- Continúe tomando una píldora todos los días a la misma hora durante el resto de su ciclo.

Días 17-25 (si olvidó las píldoras de los días 25 y 26, siga las instrucciones de los días 25-28)

- No tome ninguna píldora de su blister actual y deséchela.
- Tome la píldora del día 3 de un nuevo blister.
- Use anticonceptivos de respaldo durante los próximos 9 días.
- Continúe tomando una píldora del nuevo blister a la misma hora cada día.

Días 28-29

- No tome ninguna píldora de su blister actual y deséchela.
- Comience un nuevo paquete el mismo día o comience un nuevo paquete el día en que generalmente comienza un nuevo paquete.
- No se necesita anticoncepción de respaldo.

- Continúe tomando una píldora del paquete nuevo a la misma hora cada día, durante el resto de su ciclo.

Es posible que ya esté embarazada o PODRÍA ESTAR EMBARAZADA si tuvo relaciones sexuales los días posteriores a la omisión de las píldoras. Cuantas más píldoras falte y más cerca estén del final del ciclo, mayor será el riesgo de un embarazo. Comuníquese a su médico si no está segura de ya ya está embarazada.

Si aún no está segura de qué hacer con las píldoras que ha omitido:

- Comuníquese con su médico o farmacéutico.
- Use anticonceptivos de respaldo (como condones y espermicidas) cuando tenga relaciones sexuales y siga tomando 1 píldora cada día.

¿Quién no debe tomar RUBI®?

Su proveedor de atención médica no le dará RUBI® si tiene:

- alguna vez ha tenido cáncer de mama o cualquier cáncer que sea sensible a las hormonas femeninas.
- Enfermedad hepática, incluyendo tumores hepáticos.
- alguna vez tuvo coágulos de sangre en sus brazos, piernas o pulmones.
- alguna vez ha tenido un derrame cerebral.
- alguna vez ha tenido un ataque al corazón.
- ciertos problemas en las válvulas cardíacas o anomalías en el ritmo cardíaco que pueden causar la formación de coágulos en el corazón.
- un problema hereditario con su sangre que hace que se coagule más de lo normal.
- Presión arterial alta que la medicina no puede controlar.
- Diabetes con daño renal, ocular o vascular.
- ciertos tipos de migrañas severas con aura, entumecimiento, debilidad o cambios en la visión.

Si alguna de estas condiciones ocurre por primera vez mientras usa RUBI®, deje de tomar RUBI® de inmediato y hable con su proveedor de atención médica. Debe dejar de tomar medidas anticonceptivas no hormonales cuando deje de usar RUBI®.

Además, no tome píldoras anticonceptivas si:

- Fuma y tiene más de 35 años.
- Están embarazadas.
- Tiene algún sangrado inexplicable de la vagina.

Las píldoras anticonceptivas pueden no ser una buena opción para usted si alguna vez ha tenido ictericia (color amarillo en la piel o los ojos) causada por el embarazo (también llamada colestasis del embarazo).

¿Qué más debo saber sobre tomar RUBI®?

Las píldoras anticonceptivas no la protegen contra ninguna enfermedad de transmisión sexual, incluido el VIH, el virus que causa el SIDA.

No omita ninguna píldora, incluso si no tiene relaciones sexuales con frecuencia.

Si pierde un período, podría estar embarazada. Sin embargo, algunas mujeres pierden períodos o tienen períodos ligeros con las píldoras anticonceptivas, incluso cuando no están embarazadas. Comuníquese con su médico o farmacéutico para obtener asesoramiento:

- Piensa que está embarazada.
- Perdió un período y no ha tomado sus píldoras anticonceptivas de acuerdo con las instrucciones.
- Perder dos períodos seguidos.

Las píldoras anticonceptivas no deben tomarse durante el embarazo. Sin embargo, no se conoce de casos que las píldoras anticonceptivas tomadas por accidente durante el embarazo causen defectos de nacimiento.

Si está amamantando, considere otro método de control de la natalidad hasta que esté listo para dejar de amamantar. Las píldoras anticonceptivas que contienen estrógeno, como RUBI®, pueden disminuir la cantidad de leche que produce. Una pequeña cantidad de las hormonas de la píldora pasan a la leche materna.

Si tiene vómitos o diarrea, es posible que sus píldoras anticonceptivas no funcionen tan bien. Use otro método de control de la natalidad, como condones y un espermicida, hasta que consulte con su proveedor de atención médica.

Si tiene programada alguna prueba de laboratorio, informe a su médico que está tomando píldoras anticonceptivas. Ciertos análisis de sangre pueden verse afectados por las píldoras anticonceptivas.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos y productos herbarales

que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarales.

RUBI® puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona RUBI®. Conocer los medicamentos que toma.

Mantenga una lista de ellos para mostrar a su médico y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento. No debe tomar RUBI® como su píldora anticonceptiva si toma carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan, ya que estos medicamentos pueden hacer que RUBI® sea inefectiva.

¿Cuáles son los riesgos más graves de tomar píldoras anticonceptivas?

Al igual que el embarazo, las píldoras anticonceptivas aumentan el riesgo de coágulos sanguíneos graves, especialmente en mujeres que tienen otros factores de riesgo, como fumar, obesidad o una edad mayor de 35. Este aumento del riesgo es mayor cuando comienza a tomar las píldoras anticonceptivas y cuando reinicia las píldoras anticonceptivas iguales o diferentes después de no usarlas durante un mes o más.

Es posible morir a causa de un problema causado por un coágulo de sangre, como un ataque cardíaco o un derrame cerebral. Algunos ejemplos de coágulos de sangre graves son los coágulos de sangre en:

- Piernas (trombosis venosa profunda).
- Pulmones (embolia pulmonar).
- Ojos (pérdida de la vista).
- Corazón (ataque al corazón).
- Arque (cerebral).

Algunas mujeres que toman píldoras anticonceptivas pueden contraer:

- Alta presión sanguínea.
- Problemas de la vesícula biliar.
- Tumores hepáticos cancerosos o no cancerosos raros.

Todos estos eventos son poco frecuentes en mujeres sanas.

Comuníquese con su médico o farmacéutico de inmediato si tiene:

- Dolor de pierna persistente.
- Falta de aliento repentina.
- Ceguera súbita, parcial o completa.
- Dolor severo en tu pecho.
- Dolor de cabeza repentino y severo, a diferencia de sus dolores de cabeza habituales.
- Debilidad o adormecimiento en un brazo o pierna, o dificultad para hablar.
- Color amarillento de la piel o globos oculares.

¿Cuáles son los efectos secundarios comunes de las píldoras anticonceptivas?

Los efectos secundarios más comunes de las píldoras anticonceptivas son:

- Manchado o sangrado entre los períodos menstruales.
- Náusea.
- Sensibilidad en los senos.
- Dolor de cabeza.

Estos efectos secundarios suelen ser leves y desaparecen con el tiempo.

Los efectos secundarios menos comunes son:

- Acné.
- Menos deseo sexual.
- Hinchazón o retención de líquidos.
- Manchas oscuras de la piel, especialmente en la cara.
- Niveles altos de azúcar en la sangre, especialmente en mujeres que ya tienen diabetes.
- Niveles altos de grasa en la sangre.
- Depresión, especialmente si ha tenido depresión en el pasado.

Comuníquese con su médico de inmediato si tiene alguna idea de hacerse daño a sí mismo.

- Problemas tolerantes a los lentes de contacto.
- Cambios de peso.

Esta no es una lista completa de los posibles efectos secundarios. Comuníquese con su médico o farmacéutico si presenta cualquier efecto secundario que le preocupe.

No se han reportado problemas graves como consecuencia de una sobredosis de píldoras anticonceptivas, incluso cuando los niños las toman accidentalmente.

¿Las píldoras anticonceptivas causan cáncer?

Las píldoras anticonceptivas no parecen causar cáncer de mama. Sin embargo, si tiene cáncer de mama ahora o lo ha tenido en el pasado, no use

píldoras anticonceptivas porque algunos cánceres de mama son sensibles a las hormonas.

Las mujeres que usan píldoras anticonceptivas pueden tener una probabilidad ligeramente mayor de contraer cáncer cervical. Sin embargo, esto puede deberse a otras razones, como tener más parejas sexuales.

¿Qué debo saber sobre mi período al tomar RUBI®?

Puede estar sufriendo un sangrado o manchado irregular de la vagina mientras está tomando RUBI®. El sangrado irregular puede variar desde una ligera tinción entre los períodos menstruales hasta un sangrado intercurrente, que es un flujo muy parecido a un período regular. El sangrado irregular ocurre con mayor frecuencia durante los primeros meses de uso de anticonceptivos orales, pero también puede ocurrir después de haber estado tomando la píldora por algún tiempo. Tal sangrado puede ser temporal y generalmente no indica ningún problema serio. Es importante que continúe tomando sus píldoras a tiempo. Si el sangrado se produce en más de un ciclo, es inusualmente intenso o dura más de unos pocos días, comuníquese con su médico.

Además, su período menstrual mientras usa anticonceptivos orales puede ser más corto y ligero de lo normal. Es posible que algunas mujeres no tengan un período menstrual, pero esto no debe ser motivo de alarma, siempre que haya tomado las píldoras de acuerdo con las instrucciones.

¿Qué pasa si pierdo mi período programado al tomar RUBI®?

No es raro perder su período. Sin embargo, si pierde más de dos períodos seguidos o si pierde un período en el que no ha tomado sus píldoras anticonceptivas de acuerdo con las instrucciones, comuníquese con su médico. También notifique a su médico si tiene síntomas de embarazo como náuseas matinales o sensibilidad inusual en los senos. Es importante que su médico lo revise para saber si está embarazada. Deje de tomar

RUBI® si está embarazada.

¿Qué pasa si quiero quedar embarazada?

Puede dejar de tomar la píldora cuando lo desee. Considere una visita a su médico para un chequeo antes del embarazo antes de dejar de tomar la píldora.

Consejos generales sobre RUBI®

Su médico le recetó RUBI® para usted. Por favor, no comparta RUBI® con nadie más.

Si tiene inquietudes o preguntas, consulte a su médico. También puede pedirle a su médico una etiqueta más detallada escrita para profesionales médicos.

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 envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.
Uruguay: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.
Ecuador: Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

PERÍODO DE VALIDEZ

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase mediot (Caja) o inmediato (Blister).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

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



*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com/productos
o solicítela por correo electrónico: info@gador.com*

