

**Comprimidos recubiertos**  
**Industria Uruguaya - Venta Bajo Receta**

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de **Florence®** contiene: Dienogest 2,00 mg; Etinilestradiol 0,03 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; almidón de maíz; polivinilpirrolidona K30; estearato de magnesio; talco; opadry claro YS-1-7006 (composición: Hipromelosa 6 cp, Macrogol / PEG 400, Macrogol / PEG 8000).

**Acción terapéutica:**

Comprimido recubierto Anticonceptivo Hormonal de uso sistémico.

Combinación de estrógeno-gestágeno con efecto antiandrógenicos, también especialmente indicada para pacientes con acne, seborrea, hirsutismo y alopecia androgenética.

Código ATC: G03FA15

**Indicaciones:**

Anticoncepción Hormonal.

Tratamiento hormonal del acné, seborrea, hirsutismo y alopecia androgenética.

**Características Farmacológicas:**

**Farmacodinamia:**

El Etinilestradiol es un estrógeno sintético de alta eficacia administrado oralmente y presenta propiedades básicas del estrógeno 17 beta-estradiol de origen natural.

El Etinilestradiol inhibe la secreción de la hormona foliculo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La consecuencia es el no crecimiento del folículo en el ovario.

Asimismo aumenta la producción del moco cervical, reduce su viscosidad y mejora su elasticidad.

El Etinilestradiol induce el crecimiento del conducto láctifero e inhibe la lactación.

**Farmacocinética:**

Después de la administración, el Etinilestradiol es rápidamente absorbido en el intestino y transformado en un 50% a 60% preponderantemente en metabolitos de sulfato (efecto de primer paso) en la pared del intestino delgado, así como en el hígado. Debido a ello el Etinilestradiol solo alcanza una biodisponibilidad de entre 40% a 45%.

Las concentraciones máximas de plasma se alcanzan dentro de las primeras dos horas después de la administración oral.

Los tiempos promedio en la etapa de distribución oscilan entre 0,5 y 2,5 horas y en la etapa de eliminación entre 10 y 27 horas.

Se comprueba un leve traspaso a la leche materna.

El Etinilestradiol es captado con gran afinidad por los receptores de los distintos órganos destinatarios, como la hipófisis y el útero.

Sólo 1% a 2% del Etinilestradiol circula no-unido a proteínas; 96% a 98% se encuentra unido no específicamente a la albúmina. Si bien la biosíntesis de la globulina de enlace de hormonas sexuales (GEHS) y la globulina de enlace de corticosteroides (GCC) es estimulada por el Etinilestradiol, no se une a esas proteínas de transporte.

La metabolización de Etinilestradiol se produce principalmente en forma de reacciones de hidroxilación con posterior conjugación con ácido glucurónico y/o ácido sulfúrico. Una parte del Etinilestradiol, preponderantemente conjugado con ácido glucurónico, se elimina a través de las vías biliares, está sometido a la circulación entero hepática.

La eliminación de los metabolitos se produce hasta un 60% a través del riñón. Aproximadamente 30% se eliminan a través de las deposiciones.

El Dienogest se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. Las concentraciones máximas de plasma se alcanzan al cabo de aproximadamente 1,5 a 2 horas después de la administración oral, 12 horas después de la ingestión de Dienogest las concentraciones en suero ascienden a 25 hasta 35 ng/ml. Presenta en combinación con Etinilestradiol una alta biodisponibilidad de alrededor de 96% después de la administración oral.

Una proporción relativamente elevada con Dienogest (alrededor del 10%) se haya libre en el plasma; aproximadamente 90% se encuentra unido de modo no específico a la albúmina. Contrariamente a todos los otros 19-norgéstágenos el Dienogest no establece un enlace con las proteínas específicas de transporte GEHS y GEC. Con ello no existe la posibilidad de que la testosterona sea expulsada de su enlace GEHS y el cortisol de su enlace GEC. En consecuencia es poco probable que este preparado produzca interacciones medicamentosas a nivel de transporte de esteroides endógenos.

El tiempo promedio de eliminación de plasma de Dienogest se ubica entre 8,5 y 10,5 horas, siendo con ellos relativamente breve con relación a otros géstágenos. Por lo tanto existe la ventaja que Dienogest con ingestiones diarias no es acumulativo y por ello fácilmente controlable.

El efecto de primer paso carece de importancia. Dienogest se metaboliza preponderantemente por medio de hidroxilación, pero también por hidrogenación, conjugación y aromatización en metabolitos endocrinológicamente casi inactivo. Se pudo probar que los metabolitos sólo contribuyen en medida insignificante a los efectos farmacológicos y toxicológicos de Dienogest.

El Clearance alcanza a 40 ml/h/kg.

Con administraciones repetidas la relación entre la eliminación renal y fecal asciende. En 5 días se elimina aproximadamente 87% de la dosis administrada, siendo que la mayor parte es eliminada en las primeras 24 horas preferentemente a través de la orina.

**Posología y Modo de Administración:**

FLORENCE® se administra diariamente durante 21 días.

Salvo prescripción médica contraria, debe comenzarse con la primera administración de FLORENCE® el primer día del sangrado menstrual, también si anteriormente se administró otro anticonceptivo hormonal.

Se extrae el comprimido recubierto de un casillero y se ingiere sin masticar con suficiente líquido.

A continuación se extrae a diario otro comprimido recubierto en el sentido de la flecha hasta terminar con el blister del ciclo.

Se recomienda respetar la hora elegida para la ingestión.

En el lapso intermedio de 7 días después de 21 días de administración, comienza una hemorragia, por lo general 2 a 4 días después de la ingestión del último comprimido recubierto.

El primer ciclo bajo la acción de FLORENCE®, en contraposición a todos los siguientes sólo dura 23 a 25 días en lugar de 4 semanas.

Después de la interrupción de 7 días se continúa con la administración de los comprimidos recubiertos del próximo blister, independientemente de si el sangrado ya cesó o aún perdura.

La protección anticonceptiva comienza con el primer día de ingestión y se mantiene aún en las pausas de 7 días.

**Contraindicaciones:**

En los siguientes casos no debe administrarse FLORENCE®:

- Embarazo

- Patologías hepáticas:

• Patologías agudas y crónicas progresivas, SÍNDROME DE DUBIN JOHNSON Y ROTOR, colestasis. También se incluye aquí la ictericia idiopática o el prurito durante un embarazo anterior o un tratamiento con estrógeno-gestágeno.

Después de normalizarse los parámetros hepáticos, deberían transcurrir 6 meses antes de comenzar con la administración de anticonceptivos.

• Tumores hepáticos anteriores o existentes.

- Afecciones de los vasos y del metabolismo

- Trastornos de la coagulación preexistentes o actuales o condiciones que predispongan a ello.

- Trombosis,

- Tromboembolia,

- Accidente Cerebro-Vascular,

- Infarto Agudo de Miocardio,

- Trombosis Venosa Profunda,

- Embolia Pulmonar.

• Trastornos específicos del sistema de la coagulación:

- Déficit de antitrombina III,

- Deficiencia de Proteína C y/o S.

- Presión Arterial elevada,

- Diabetes Severa,

- Trastorno del metabolismo Lipídico,

- Anemia Falciforme,

- Tumores malignos, especialmente cáncer de mama, endometrio o cérvix.

Otras patologías:

- Herpes gestationis, otoesclerosis; obesidad grave; migraña acompañada de trastornos motrices o sensitivos;

- Hemorragias genitales de origen desconocido; Porfiria; afecciones cardíacas y renales; epilepsia; asma; fiebres preexistente; esclerosis múltiple; corea menor.

Debe controlarse especialmente a las pacientes mayores de 40 años.

**FLORENCE® no debe administrarse durante el embarazo.** Por ello debe excluirse un posible embarazo antes de comenzar con la administración de FLORENCE®.

En caso de ocurrir un embarazo durante la ingestión de FLORENCE®, debe discontinuarse inmediatamente la administración del medicamento, aunque la ingestión anterior de FLORENCE® no constituye razón para interrumpir el embarazo.

**FLORENCE® no debe administrarse durante la lactancia.** Si se administra FLORENCE® en este período debe tenerse en cuenta que puede reducirse la producción de leche. En cantidades mínimas el principio activo pasa a la leche materna.

**Advertencias:**

La administración de anticonceptivos hormonales está unido a un mayor riesgo de patologías tromboembólicas venosas y arteriales (por ej: trombosis venosas, embolias pulmonares, apoplejías, infarto de miocardio).

Este riesgo puede incrementarse debido a factores adicionales (fumadoras, presión arterial elevada, disfunción de la coagulación o trastornos del metabolismo de los lípidos, obesidad, terreno varicoso, predisposición a fenómenos tromboembólicos periféricos y centrales).

Es condicionante para la prescripción de FLORENCE® un exhaustivo estudio de antecedentes familiares, un estudio clínico y ginecológico incluyendo el control de las mamas y un preparado citológico.

En la anamnesis debe considerarse: antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, diabetes, trastornos de la coagulación; en la anamnesis propia: factores complementarios como fumar e ingestión medicamentosa. En caso de indicios de antecedentes familiares se recomiendan medidas diagnósticas adicionales (por ejemplo, nivel de lipoproteína, AT-III, determinación de proteína C y proteína S, test oral de tolerancia de glucosa, determinación de las transaminasas, estudio oftalmoscópico).

Los controles clínicos y ginecológicos deberían realizarse cada 6 meses.

**Precauciones:**

Dada la posibilidad de importantes daños a la salud a causas de patologías tromboembólicas (véase **Reacciones Adversas**) deben estudiarse cuidadosamente en la paciente la existencia de factores que las favorezcan (por ejemplo, varices, anteriores infecciones venosas y trombosis, así como patologías cardíacas, considerable sobrepeso, dificultades de la coagulación de sangre), como también afecciones tromboembólicas venosas que hayan padecido familiares cercanos a edad más temprana, a fin de considerar los mismos en la decisión de administrar el medicamento.

Aunque el riesgo de incidentes tromboembólicos venosos es considerablemente menor en la administración de anticonceptivos orales que durante un embarazo.

En el caso de fumadoras que ingieren hormonas como prevención de embarazo, existe mayor riesgo de sufrir angiopatías, que pueden revestir gravedad (por ejemplo, infarto del miocardio, apoplejía). El riesgo aumenta a edad y consumo de cigarrillos mayores.

En consecuencia, las pacientes mayores de 30 años que ingieren hormonas para evitar embarazos no deberían fumar. En caso de no prescindir del cigarrillo, deben aplicarse otros métodos anticonceptivos, especialmente en presencia de factores adicionales de riesgo.

**Reacciones Adversas:**

La administración de anticonceptivos hormonales está unido a un mayor riesgo de patologías tromboembólicas venosas y arteriales (p. ej. trombosis venosa, embolias pulmonares, apoplejías, infarto del miocardio). Este riesgo puede incrementarse debido a factores adicionales (fumadoras, presión arterial elevada, disfunción de la coagulación de sangre o del metabolismo de las grasas, considerable sobrepeso, varices, anteriores infecciones venosas y trombosis), véase: **Precauciones**.

Además las pacientes pueden manifestar, ante todo durante los primeros ciclos de administración: sensación urgente en las mamas, oscilaciones del peso corporal, estados depresivos, modificación del instinto sexual, molestias estomacales, náuseas, vómitos, cefaleas (incluso del tipo de migrañas). Es posible una disminuida tolerancia a las lentes de contacto. Con una administración prolongada pueden en ocasiones manifestarse manchas en el rostro (cloasma) en pacientes con predisposición a ello; éstas pueden acentuarse con mayor exposición al sol. Las pacientes con tendencia a ello, deberían evitar la prolongada exposición.

Determinadas infecciones vaginales, por ejemplo, la candidiasis puede presentarse con mayor frecuencia.

Pueden observarse erupciones en la piel y *erythema nodosum*.

**Acciones colaterales específicas del ciclo**

Hemorragias intermedias:

- En caso de producirse leves hemorragias durante los 21 días de ingestión de FLORENCE® en general debe continuarse con su administración. En toda hemorragia intermedia mayor, similar a la hemorragia de abstinencia, debe consultarse al médico, dado que tales hemorragias pueden tener causas orgánicas.



Este también rige para hemorragias uterinas que aparecen en varios ciclos sucesivos en lapsos irregulares o por primera vez después de una administración más prolongada de FLORENCE®. Tales hemorragias intermedias también pueden manifestarse a causa de interacciones con otros medicamentos de administración simultánea (véase "INTERACCIONES" con otros medicamentos).

- Falta de hemorragias de abstinencia: cuando en casos aislados no se presentan las hemorragias de abstinencia en los días sin ingestión del medicamento, debe decidirse, previa consulta con su médico, si se debe continuar con la administración.

- Observación: Después de interrumpir o discontinuar la administración de FLORENCE® en general las glándulas germinativas retoman rápidamente su función, existiendo capacidad de concebir. En la mayoría de los casos el primer ciclo se prolonga aproximadamente una semana. Pero si dentro de los primeros 2 o 3 meses no se normaliza el ciclo, deberá consultarse al médico. Si en este lapso no se considera concebir, se aconseja optar por otros métodos anticonceptivos.

- Molestias del epigastrio: Las patologías de las vías biliares se observan con mayor frecuencia con la administración prolongada de anticonceptivos hormonales. Existen opiniones encontradas respecto de la probable formación de cálculos de vesícula a causa de preparados que contengan estrógenos. Por la administración de los principios activos que también contiene este preparado, se han observado en casos aislados alteraciones benignas, en menor grado aún malignas, en el hígado (tumores hepáticos), que produjeron en algunas pacientes hemorragias en el abdomen que hicieron peligrar la vida de aquellas.

Debe informarse al médico si se produce molestias desacostumbradas en el epigastrio que no se disipen por sí mismas, dado que puede ser necesario discontinuar la administración del medicamento. Los síntomas descriptos también pueden presentarse en casos muy aislados en una trombosis de venas hepáticas o venas mesentéricas.

#### *Influencias sobre parámetros bioquímicos de laboratorio:*

Algunos parámetros clínico-químicos pueden modificarse por la administración de anticonceptivos hormonales. De ese modo puede incrementarse la velocidad de sedimentación de glóbulos rojos, sin que implique una patología. Se describieron por ejemplo, aumentos de los valores de cobre y hierro en suero, así como de la fosfatasa leucocitaria alcalina.

#### *Efectos sobre el tejido de las glándulas mamarias:*

- El cáncer mamario pertenece a los tumores dependientes de hormonas. Hace largo tiempo se conocen los factores de riesgo, como por ejemplo, predisposición familiar, menarca temprana, menopausia tardía (después de los 52 años de edad), paridad cero, carencia de lactancia, ciclos anovulatorios, etc. Varios de ellos indican como probable la influencia hormonal en la formación de carcinomas mamarios, pudiendo las hormonas sexuales aumentar la sensibilidad frente a otros factores que favorecen el cáncer. Pero de todas formas las hormonas sexuales representan sólo uno de los posibles factores de riesgo no relacionados con la administración de anticonceptivos hormonales. Estudios epidemiológicos que estudiaron la posible relación entre los anticonceptivos hormonales y el cáncer de mama, no son terminantes respecto de si esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en mujeres hasta mediana edad, a las que se haya administrado durante tiempo prolongado y desde edad temprana un anticonceptivo oral. De todas maneras éste es sólo uno entre diferentes factores de riesgo posibles (véase arriba). En casos aislados se observó secreción mamaria y aumento de tamaño de las mamas.

#### **Interacciones:**

El efecto anticonceptivo de este preparado puede mermar a causa de la simultánea ingestión de sustancias que aceleran la degradación biológica de hormonas esteroideas, por ejemplo barbitúricos, rifampicina, griseofulvina, fenilbutazona y antiepilépticos como carbamazepina y fenitoína.

En caso de modificaciones de la flora intestinal a causa de la ingestión simultánea de antimicrobianos por ejemplo, ampicilina o tetracíclicas, se observan niveles menores del principio activo. Simultáneamente se registraron cantidades mayores de sangrados intermedios, como también embarazos aislados. El requerimiento de insulina o hipoglucemiantes orales puede modificarse durante el tratamiento con FLORENCE® debido a la influencia en las curvas de tolerancia a la glucosa.

#### **Embarazo y Lactancia Materna:**

Los principios activos de FLORENCE® pasan a la placenta y al feto. Sin embargo, de todos los estudios realizados ha resultado que la ingestión de preparados que contengan estrógenos y gestágenos durante el embarazo, también en su primera etapa, no aumenta el riesgo de malformaciones. A pesar de ello están contraindicados los esteroides sexuales en el embarazo, dado que no puede excluirse por completo un daño fetal. Por esa razón, antes de comenzar la administración de anticonceptivos hormonales debe excluirse un posible embarazo. Se deberá advertir a cada paciente que al faltar la hemorragia de abstinencia deberá consultar inmediatamente al médico. Dado que esteroides sexuales y sus metabolitos pasan a la leche materna, deberán abstenerse de ingerir anticonceptivos hormonales, las madres que amamantan. Además debe tenerse en cuenta, que las combinaciones de estrógeno-gestágeno conllevan una disminución de la lactación. No puede fijarse una edad mínima para la prescripción de anticonceptivos hormonales. La primera prescripción deberá efectuarse de acuerdo al nivel de madurez biológico y psíquico.

#### **Sobredosificación:**

Posibles indicios de una eventual sobredosis, como por ejemplo puede suceder mediante la ingestión de varios comprimidos recubiertos por parte de un niño, son náuseas y vómitos (por lo general aparecen al cabo de 12 a 24 horas, pudiendo prolongarse por algunos días). Generalmente no se producen secuelas serias.

La ingestión simultánea de hasta la dosis correspondiente a un ciclo completo no requiere medidas especiales. En caso de ingestión de dosis mayores, se recomienda las medidas de desintoxicación primaria, como ser, lavaje de estómago y provocación de vómitos, mientras desde la ingestión de los comprimidos hayan transcurrido unas pocas horas.

Aún no se han reportado que haya habido sobredosis no tratada.

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

- Hospital Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: 011-4654-6648 / 4658-7777
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata Tel: 0221-4515555
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800 3330160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

#### **Conservación:**

Conservar en su envase original entre 15 °C hasta 30 °C.

#### **Presentación:**

Envases conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el M.S.

Certificado Nº 49.718

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Elaborado en URUFARMA S.A., Repùblica Oriental del Uruguay.

Fecha de la última revisión: Junio 2008

503301-00 / LI-6187-02

21-pm-w