

OVESTIN® tablet
Estriol 1 mg

1. NAMA PRODUK

Ovestin® 1 mg tablet.

2. KOMPOSISI KUALITATIF DAN KUANTITATIF

Setiap tablet mengandung 1 mg Estriol.

Komposisi zat-zat tambahan, lihat 6.1.

3. BENTUK SEDIAAN

Tablet.

Putih, bulat dengan *beveled edges* yang berfungsi untuk membagi tablet menjadi dua bagian yang sama besar. Tablet ditandai dengan “Aspen” pada satu sisi dan kode DG/7 pada sisi lain.

4. KEKHUSUSAN KLINIS

4.1 Indikasi pengobatan

Atrofi saluran urogenital bawah yang berkaitan dengan defisiensi estrogen, terutama:

- Untuk pengobatan keluhan vagina seperti dispareunia, kering dan gatal.
- Terapi pra dan pasca operasi pada wanita pasca menopause yang menjalani operasi vagina.
- Keluhan klimakterik seperti gejalak panas dan berkeringat malam.
- Infertilitas karena hostilitas (perlawanan) serviks.

4.2 Dosis dan Cara Pemberian

- Untuk gejala-gejala urogenital yang berkaitan dengan defisiensi estrogen 0,5-3 mg per hari dalam dosis tunggal sampai 1 bulan, selanjutnya 0,5-1 mg per hari sampai terjadi perbaikan epitel (penggunaan jangka pendek).
- Untuk infertilitas karena hostilitas (perlawanan) serviks : pada umumnya 0,5-1 mg per hari pada hari ke 6-15 siklus haid.

Dosis yang terlupa harus diberikan segera saat mengingatnya, kecuali dosis yang terlupa baru teringat lebih dari 12 jam dari jadwal. Pada kasus terakhir, dosis yang terlupa dapat diabaikan dan dianjurkan dengan jadwal dosis semula.

Tablet harus ditelan dengan air atau minuman lainnya sebaiknya pada waktu yang sama setiap harinya. Hal yang penting adalah total dosis harian diminum dalam satu kali.

Pada pengobatan awal dan lanjutan untuk mengatasi gejala-gejala pasca menopause, harus menggunakan dosis efektif terkecil untuk waktu yang paling singkat (lihat Bagian “Perhatian dan peringatan khusus”).

Pada wanita yang tidak menggunakan HRT atau wanita yang beralih dari penggunaan produk HRT kombinasi, pengobatan dengan Ovestin dapat langsung dimulai. Wanita yang beralih dari regimen HRT siklik harus memulai pengobatan Ovestin 1 minggu setelah selesai seluruh siklusnya.

4.3 Kontraindikasi

- Diketahui mengidap, ada riwayat atau diduga adanya kanker payudara.
- Diketahui atau diduga adanya tumor ganas yang berhubungan dengan estrogen (kanker endometrium).
- Perdarahan genital yang tidak terdiagnosa.
- Hiperplasia endometrium yang tidak diobati.
- Adanya tromboemboli vena, baik yang berupa riwayat idiopatik atau yang sedang berlangsung (trombosis vena dalam, emboli paru-paru).
- Diketahui mempunyai gangguan trombofilik (protein C, protein S atau kekurangan antitrombin)
- Adanya riwayat penyakit tromboemboli arteri atau yang sedang aktif (misal: angina, infark miokardia).

- Penyakit hati akut atau riwayat penyakit hati sepanjang tes fungsi hati tidak kembali normal.
- Hipersensitif pada zat aktif atau salah satu zat tambahan.
- Porphyrria.
- Kehamilan, diduga hamil, atau sedang menyusui.
- Hiperlipoproteinemia, khususnya jika terdapat faktor risiko terjadi gangguan cerebrovaskuler atau kardiovaskuler.
- Penyakit cerebrovaskuler atau kardiovaskuler.
- Penyakit keturunan langka berupa intoleransi galaktosa, kekurangan *lapp lactase* atau malabsorpsi glucosa-galactosa (lihat Bagian “Komposisi bahan tambahan”).

4.4 Perhatian dan peringatan khusus

- Untuk pengobatan gejala-gejala pasca menopause, HRT sebaiknya hanya digunakan untuk gejala-gejala yang berdampak negatif pada kualitas hidup. Dalam semua kasus, penilaian secara hati-hati terhadap risiko dan keuntungan perlu dilakukan paling sedikit setiap tahun dan pemberian HRT hanya diteruskan sepanjang keuntungan yang didapat memang lebih besar daripada risiko.
- Bukti yang terkait risiko pengobatan HRT pada pasien menopause dini terbatas. Disebabkan oleh tingkat risiko yang rendah pada wanita usia muda, akan tetapi keseimbangan antara risiko dan manfaat bagi wanita ini mungkin lebih menguntungkan dibandingkan pada wanita usia tua.

Pemeriksaan medis/pemeriksaan lanjutan

Sebelum pemakaian pertama atau pemakaian kembali HRT, diperlukan keterangan lengkap dari riwayat penyakit pribadi dan keluarga. Pemeriksaan fisik (termasuk pemeriksaan pelvis dan payudara) harus dilakukan berdasarkan keterangan lengkap riwayat dan berdasarkan kontraindikasi serta peringatan pemakaiannya. Selama pengobatan, dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan secara berkala, dimana frekuensi pemeriksaan dan jenis pemeriksaan disesuaikan dengan kebutuhan per individu wanita yang bersangkutan. Setiap wanita perlu disarankan bahwa setiap perubahan pada payudaranya perlu dilaporkan kepada dokter atau perawat (lihat ‘Kanker payudara’ di bawah). Pemeriksaan penunjang, termasuk pemeriksaan mammografi, perlu dilakukan sesuai dengan cara pemeriksaan terkini yang telah disetujui dan disesuaikan dengan kebutuhan klinis tiap individu.

Keadaan-keadaan yang memerlukan pengawasan

- Jika terdapat salah satu dari keadaan berikut, adanya riwayat dan/atau memberat selama kehamilan atau pengobatan hormonal sebelumnya, pasien harus diawasi secara ketat. Perlu dipertimbangkan, bahwa keadaan-keadaan ini dapat timbul kembali atau memberat selama pengobatan dengan Ovestin, yaitu khususnya:
 - Leiomioma (fibrosis uterus) atau endometriosis
 - Adanya riwayat atau faktor risiko gangguan tromboembolik (lihat di bawah)
 - Faktor-faktor risiko terjadinya tumor yang berhubungan dengan estrogen, misalnya kanker payudara bawaan pada keturunan langsung
 - Hipertensi
 - Gangguan hati (misalnya adenoma hati)
 - Diabetes mellitus dengan atau tanpa gangguan vaskuler
 - Kolelitiasis
 - Migren atau sakit kepala (yang berat)
 - Sistemik lupus eritematosus
 - Riwayat hiperplasia endometrium (lihat di bawah)
 - Epilepsi
 - Asthma
 - Otoklerosis

Alasan untuk segera menghentikan pengobatan:

Pengobatan harus dihentikan saat ditemukan kontraindikasi dan dalam keadaan-keadaan berikut:

- Jaundice atau penurunan fungsi hati
- Peningkatan tekanan darah yang signifikan

- Timbulnya sakit kepala tipe migren
- Kehamilan

Hiperplasi endometrium dan karsinoma

Studi klinik menunjukkan penggunaan dosis harian terbagi dan penggunaan jangka panjang estriol dosis tinggi (lebih dari 8 mg per hari) dapat menyebabkan stimulasi endometrium. Sebagai tambahan, penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa pengobatan jangka panjang dengan dosis rendah estriol secara oral dapat meningkatkan risiko kanker endometrium.

Risiko meningkat pada lamanya pemakaian dan hilang dalam satu tahun setelah pemakaian dihentikan. Risiko yang meningkat umumnya pada invasive ringan dan diferensiasi tumor yang berat. Pada wanita dengan *intact uterus*, tindakan pencegahan dibawah ini harus dilakukan:

- Total dosis per hari harus diminum pada satu waktu.
- Pasien harus diinformasikan untuk menghubungi dokter jika terjadi perdarahan vagina. Pendarahan vagina selama pengobatan harus diinvestigasi.
- Selama pengobatan jangka panjang, endometrium harus diawasi paling sedikit setahun sekali. Sebagai alternatif, progestagen dapat diberikan sedikitnya selama 12-14 hari pada setiap bulannya.

Risiko kanker payudara yang meningkat disebabkan oleh penggunaan kombinasi estrogen-progestagen, sehingga perlu dipertimbangkan, keputusan untuk memonitor endometrium atau memberikan progestagen. Tidak ada indikasi bahwa pengobatan dengan estriol tunggal secara oral dapat meningkatkan risiko kanker payudara.

Kanker payudara

Bukti secara keseluruhan menunjukkan adanya peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang mengkonsumsi kombinasi estrogen-progestagen dan HRT estrogen tunggal, hal ini tergantung pada durasi pemakaian HRT.

Terapi kombinasi estrogen-progestagen

Penelitian secara acak dengan kontrol plasebo, *Women's Health Initiative (WHI)*, dan meta-analisis studi epidemiologi prospektif konsisten melaporkan adanya peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang menggunakan kombinasi estrogen-progestagen untuk HRT menjadi nyata setelah 3 (1-4) tahun (lihat bagian "Efek yang tidak diinginkan").

Terapi estrogen tunggal

Penelitian *Women's Health Initiative (WHI)* menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang telah menjalani histerektomi menggunakan HRT dengan estrogen tunggal. Sebagian besar penelitian yang dilaporkan menunjukkan rendahnya peningkatan risiko kanker payudara pada pengguna terapi estrogen tunggal dibandingkan dengan pengguna kombinasi estrogen-progestagen (lihat Bagian "Efek yang tidak diinginkan").

Hasil dari meta-analisis besar menunjukkan bahwa setelah menghentikan pengobatan, risiko berlebih akan berkurang seiring waktu dan waktu yang diperlukan untuk kembali ke baseline bergantung pada durasi penggunaan HRT sebelumnya. Ketika HRT dikonsumsi selama lebih dari 5 tahun, risiko tersebut dapat bertahan selama 10 tahun atau lebih.

HRT, khususnya pengobatan kombinasi estrogen-progestagen, meningkatkan kepadatan gambar mammografi yang dapat berdampak buruk pada deteksi radiologi kanker payudara. Studi klinik melaporkan bahwa kemungkinan berkembangnya peningkatan kepadatan mammografi lebih rendah pada subjek yang diobati dengan estriol dibandingkan dengan subjek yang diobati dengan estrogen golongan lainnya.

Tidak diketahui apakah Ovestin memiliki risiko yang sama. Dalam satu studi kasus terkontrol dalam masyarakat baru-baru ini pada 3345 wanita dengan kanker payudara invasif dan 3454 subyek kontrol, estriol ditemukan tidak berhubungan dengan meningkatnya risiko kanker payudara, yang berbeda dengan estrogen lainnya. Meskipun secara klinis makna dari hasil temuan ini masih

belum diketahui. Oleh karena itu, penting didiskusikan dengan pasien mengenai risiko terdiagnosa mengidap kanker payudara dan pertimbangkan keuntungan penggunaan HRT.

Kanker Ovarium

Kanker ovarium lebih jarang terjadi dibandingkan dengan kanker payudara. Penggunaan estrogen tunggal sebagai produk HRT untuk waktu yang lama (sedikitnya 5-10 tahun) dikaitkan pada sedikitnya peningkatan risiko kanker ovarium (lihat Bagian “Efek yang tidak diinginkan”). Beberapa penelitian termasuk penelitian *Women's Health Initiative (WHI)* mengusulkan penggunaan jangka panjang kombinasi HRTs memberikan risiko yang sama, lebih kecil (lihat Bagian “Efek yang tidak diinginkan”). Masih belum diketahui apakah penggunaan jangka panjang dari estrogen potensi rendah (seperti Ovestin) akan memberikan risiko yang berbeda dari produk estrogen tunggal lainnya.

Tromboemboli vena

- HRT dihubungkan dengan 1.3-3 kali lipat risiko lebih tingginya faktor risiko relatif terjadinya tromboemboli vena (VTE). Misalnya: trombosis vena dalam atau emboli paru-paru. Timbulnya kejadian berulang tersebut lebih cenderung terjadi dalam tahun pertama penggunaan HRT dibandingkan setelahnya (lihat Bagian “Efek yang tidak diinginkan”). Uji-uji klinik tersebut tidak mencakup penggunaan Ovestin dan dengan tidak adanya data, tidak dapat diketahui apakah Ovestin memiliki risiko yang sama.
- Pasien-pasien dengan keadaan trombofilia yang diketahui, mempunyai risiko yang meningkat terhadap kejadian VTE dan HRT mungkin dapat menambah risiko ini. Oleh karena itu, penggunaan HRT pada pasien tersebut dikontraindikasikan (lihat Bagian “Kontraindikasi”).
- Faktor-faktor risiko VTE yang dikenal secara luas termasuk penggunaan estrogen, usia lanjut, operasi besar, imobilisasi yang berkepanjangan, obesitas (Body Mass Index > 30 kg/m²), kehamilan, pasca melahirkan, lupus eritematosus sistemik (SLE) dan kanker. Tidak ada kesepakatan mengenai peranan varises vena dalam VTE.
- Seperti pada seluruh pasien pasca operasi, perhatian yang seksama harus diberikan pada langkah-langkah profilaksis untuk mencegah terjadinya VTE setelah operasi. Jika imobilisasi berkepanjangan dibutuhkan setelah operasi elektif, perlu dipertimbangkan pemberhentian HRT sementara selama 4 sampai 6 minggu sebelumnya, jika memungkinkan. Pengobatan sebaiknya tidak dimulai kembali sampai pasien benar-benar dapat dimobilisasi.
- Jika Ovestin digunakan untuk indikasi pengobatan pra dan pasca operasi, perlu diberikan pengobatan profilaksis untuk mencegah trombosis.
- Pada wanita yang tidak memiliki riwayat pribadi VTE tetapi dengan riwayat trombosis pada usia muda, skrining dianjurkan dibawah konseling mengenai keterbatasan (hanya sebagian cacat trombofilik yang diidentifikasi oleh skrining). Jika cacat trombofilik diidentifikasi yang memisahkan trombosis dalam anggota keluarga atau jika cacat parah (misalnya kekurangan / defisiensi antitrombin, protein S, atau protein C atau cacat kombinasi) HRT dikontraindikasikan.
- Wanita yang sudah memulai pengobatan antikoagulan memerlukan pertimbangan dengan hati-hati keuntungan dan risiko penggunaan HRT.
- Jika VTE timbul setelah memulai pengobatan Ovestin, obat harus dihentikan. Pasien harus diberitahu untuk segera menghubungi dokter yang merawatnya ketika menyadari kemungkinan adanya gejala tromboemboli (misalnya pembengkakan tungkai dengan rasa nyeri, nyeri dada yang mendadak, dyspnea).

Penyakit Arteri Koroner (CAD)

Uji klinik acak dengan menggunakan kontrol tidak memberikan bukti adanya perlindungan melawan infark miokard pada wanita dengan atau tanpa adanya Penyakit Arteri Koroner / CAD (*Coronary Artery Disease*) yang menerima kombinasi HRT estrogen-progestagen atau estrogen tunggal.

Terapi kombinasi estrogen-progestagen

Risiko relatif dari CAD selama penggunaan kombinasi HRT estrogen-progestagen sedikit meningkat. Dasar risiko absolut dari CAD secara kuat tergantung pada usia, jumlah kasus tambahan CAD yang diakibatkan oleh penggunaan estrogen-progestagen sangat kecil pada wanita sehat yang akan menopause, tetapi akan meningkat dengan bertambahnya usia.

Estrogen tunggal

Data uji klinik acak menunjukkan tidak ada peningkatan risiko CAD pada wanita yang telah menjalani histerektomi dengan menggunakan terapi estrogen tunggal.

Stroke iskemik

Terapi kombinasi estrogen-progestagen dan estrogen tunggal berkaitan dengan 1.5 kali lipat peningkatan risiko stroke iskemik. Risiko relatif tidak berubah berdasarkan usia atau waktu selama menopause. Akan tetapi, risiko dasar dari stroke iskemik tergantung sangat kuat pada usia, risiko stroke secara keseluruhan pada wanita yang menggunakan HRT akan meningkat dengan usia (lihat Bagian “Efek yang tidak diinginkan”).

Kondisi lain

- Estrogen dapat menyebabkan retensi cairan dan oleh karena itu pasien dengan gangguan fungsi jantung dan ginjal harus dipantau dengan hati-hati.
- Estriol adalah penghambat gonadotropin lemah yang tidak memberikan efek lain yang bermakna pada sistem endokrin.
- Penggunaan HRT tidak dapat meningkatkan fungsi kognitif. Ada beberapa bukti yang menunjukkan peningkatan risiko kemungkinan terjadinya demensia pada wanita-wanita yang mulai menggunakan kombinasi berkelanjutan atau HRT estrogen tunggal setelah berusia 65 tahun.

4.5 Interaksi dengan Obat-obatan dan bentuk interaksi lainnya

Tidak ada laporan interaksi antara Ovestin dan obat-obat lainnya pada pemakaian secara klinis. Meskipun data terbatas, interaksi antara Ovestin dan obat-obat lainnya mungkin bisa terjadi. Berikut ini gambaran interaksi penggunaan kombinasi dari kontrasepsi oral yang dapat berkaitan dengan Ovestin.

Metabolisme estrogen mungkin dapat meningkat oleh penggunaan substansi yang diketahui dapat menginduksi enzim metabolisme obat, khususnya enzim sitokrom P450, seperti antikejang (contoh hydantoin, barbiturate, carbamazepin), anti infeksi (contoh griseofulvin, rifamycin, antiretrovirus agen nevirapine, dan efavirenz) dan preparat tumbuh-tumbuhan yang mengandung rumput St. John (Hypericum Perforatum).

Ritonavir dan nelvinafir, walau diketahui sebagai penghambat yang kuat, sebaliknya memperlihatkan pemicuan jika dipakai bersamaan dengan hormon steroid.

Secara klinis, peningkatan metabolisme estrogen dapat mengakibatkan penurunan efek dari Ovestin dan perubahan pola perdarahan uterus.

Estriol dapat meningkatkan efek farmakologi kortikosteroid, succinylcholine, teofilin dan troleandomycin.

4.6 Kehamilan dan menyusui

Ovestin tidak diindikasikan selama kehamilan. Jika kehamilan terjadi selama pengobatan Ovestin, pengobatan harus segera dihentikan. Hasil dari sebagian besar penelitian epidemiologi sampai saat ini yang berkaitan dengan paparan estrogen yang tidak disengaja pada janin menunjukkan tidak adanya efek teratogenik atau fetotoksik.

Ovestin tidak diberikan selama menyusui. Estriol disekresi dalam air susu dan dapat mengurangi produksi air susu.

4.7 Efek terhadap kemampuan mengemudi dan mengoperasikan mesin

Tidak diketahui adanya efek Ovestin terhadap kewaspadaan dan konsentrasi.

4.8 Efek yang tidak diinginkan

Berdasarkan literatur dan pengawasan keamanan *surveillance*, berikut reaksi yang tidak diinginkan yang dilaporkan:

Kelas Sistem Organ	Reaksi yang tidak diinginkan	Frekuensi
Gangguan metabolisme dan nutrisi	Retensi cairan	Tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia)
Gangguan saluran pencernaan	Mual	Tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia)
Sistem reproduksi dan gangguan payudara	Payudara sakit dan tidak nyaman Bercak perdarahan setelah menopause Cervical discharge / Keluarnya cairan dari vagina	Tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia)
Gangguan umum dan kondisi pada tempat pemberian	Gejala mirip flu	Tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia)

Reaksi yang tidak diinginkan tersebut biasanya ringan, tapi dapat juga merupakan tanda pemberian dosis yang terlalu tinggi.

Reaksi yang tidak diinginkan lainnya telah dilaporkan sehubungan dengan pengobatan estrogen tunggal dan kombinasi estrogen-progestagen.

- Tumor jinak dan ganas yang berhubungan dengan estrogen misalnya kanker endometrium. Untuk keterangan lebih lanjut lihat Bagian “Kontraindikasi” dan “Perhatian dan peringatan khusus”.
- Penyakit kandung empedu.
- Penyakit kulit dan subkutis : chloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, purpura vaskular.
- Kemungkinan demensia pada usia 65 tahun (lihat Bagian “Perhatian dan peringatan khusus”).
- Perdarahan vagina setelah pengobatan dengan Ovestin telah jarang dilaporkan.

Risiko kanker payudara

- Peningkatan risiko kanker payudara hingga 2 kali lipat dilaporkan terjadi pada pemakaian kombinasi estrogen-progestagen selama lebih dari 5 tahun.
- Peningkatan risiko pada pengguna terapi estrogen tunggal lebih rendah dari pada pengguna terapi kombinasi estrogen-progestagen.
- Jumlah risiko tergantung pada lamanya pemakaian (lihat Bagian “Perhatian dan peringatan khusus”).
- Estimasi hasil absolut berdasarkan hasil dari uji klinik secara acak pada pengujian kontrol placebo (WHI Study) dan meta-analisis prospektif terbesar dari penelitian epidemiologi disajikan dibawah ini.

Meta-analisis terbesar dari studi epidemiologi prospektif

Perkiraan risiko tambahan kanker payudara setelah penggunaan 5 tahun pada wanita dengan BMI 27 (kg/m²)

Usia memulai (tahun)	saat HRT	Kejadian per 1000 pengguna yang tidak pernah menggunakan HRT lebih dari 5 tahun (50-54 tahun)*	Rasio Risiko	Kasus tambahan per 1000 pengguna HRT setelah 5 tahun
HRT estrogen tunggal				
50		13.3	1.2	2.7
Kombinasi estrogen-progestagen				
50		13.3	1.6	8.0

* Diambil dari angka kejadian awal di Inggris pada tahun 2015 pada wanita dengan BMI 27 (kg/m²)
Catatan: Karena latar belakang kejadian kanker payudara berbeda di setiap negara UE, jumlah kasus tambahan kanker payudara juga akan berubah secara proporsional.

Perkiraan risiko tambahan kanker payudara setelah penggunaan 10 tahun pada wanita dengan BMI 27 (kg/m²)

Usia memulai (tahun)	saat HRT	Kasus tambahan per 1000 pengguna yang tidak pernah menggunakan HRT lebih dari 10 tahun (50-59 tahun)*	Rasio Risiko	Kasus tambahan per 1000 pengguna HRT setelah 10 tahun
HRT estrogen tunggal				
50		26.6	1.3	7.1
Kombinasi estrogen-progestagen				
50		26.6	1.8	20.8

* Diambil dari angka kejadian awal di Inggris pada tahun 2015 pada wanita dengan BMI 27 (kg/m²)
Catatan: Karena latar belakang kejadian kanker payudara berbeda di setiap negara UE, jumlah kasus tambahan kanker payudara juga akan berubah secara proporsional.

US WHI studies – risiko kanker payudara tambahan setelah penggunaan 5 tahun

Kisaran Usia (tahun)	Kejadian per 1000 wanita dengan placebo dilengan lebih dari 5 tahun	Rasio risiko & 95%CI	Kasus tambahan per 1000 pengguna HRT diatas 5 tahun (95%CI)
CEE estrogen tunggal			
50-79	21	0.8 (0.7 – 1.0)	-4 (-6 – 0)*
CEE+MPA estrogen & progestagen‡			
50-79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+4 (0 – 9)

‡ Ketika analisis dibatasi pada wanita yang tidak menggunakan HRT sebelum pengujian, tidak ada peningkatan risiko yang nyata selama 5 tahun pertama pengobatan: Setelah 5 tahun risiko dapat meningkat daripada yang bukan pengguna.

* WHI study pada wanita yang tidak memiliki uterus, tidak menunjukkan risiko peningkatan kanker payudara.

Kanker Ovarium

Penggunaan jangka panjang HRT estrogen tunggal dan kombinasi estrogen-progestagen dikaitkan dengan sedikitnya peningkatan risiko kanker ovarium. Pada *Million Women Study* atas penggunaan HRT selama 5 tahun dihasilkan 1 tambahan kasus per 2500 pengguna.

Risiko tromboemboli vena

HRT dihubungkan dengan meningkatnya 1.3-3 kali lipat faktor risiko relatif terhadap tromboemboli vena (VTE), misalnya trombosis vena dalam atau emboli paru-paru. Timbulnya kejadian tersebut lebih cenderung terjadi dalam tahun pertama penggunaan HRT (lihat Bagian “Perhatian dan peringatan khusus). Hasil WHI study disajikan :

WHI Studies – Risiko VTE tambahan selama penggunaan lebih dari 5 tahun

Usia (tahun)	Kejadian per 1000 wanita dengan lengan berplacebo selama 5 tahun	Rasio risiko dan 95%CI	Kasus tambahan per 1000 pengguna HRT
Estrogen tunggal*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Kombinasi estrogen-progestagen			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	(1 – 13)

*Studi pada wanita tanpa uterus

Risiko penyakit arteri koroner

Risiko penyakit koroner sedikit meningkat pada pengguna kombinasi HRT estrogen-progestagen pada pasien berusia lebih dari 60 tahun (lihat Bagian "Perhatian dan peringatan khusus").

Risiko stroke iskemik

Penggunaan terapi estrogen tunggal dan estrogen-progestagen berkaitan dengan meningkatnya 1.5 kali lipat risiko relatif stroke iskemik. Risiko stroke hemoragik tidak mengalami peningkatan selama penggunaan HRT.

Risiko relatif ini tidak tergantung pada usia dan waktu pemakaian, tetapi pada dasarnya risiko sangat tergantung pada usia, risiko secara keseluruhan pada wanita yang menggunakan HRT akan meningkat terkait dengan usia, lihat Bagian "Peringatan dan perhatian khusus".

Kombinasi WHI Studies – Risiko stroke iskemik* tambahan pada waktu pemakaian "lebih dari 5 tahun"

Usia (tahun)	Kejadian pada 1000 wanita dengan lengan berplacebo selama lebih dari 5 tahun	Rasio Risiko dan 95%CI	Kasus tambahan per 1000 pengguna HRT selama lebih dari 5 tahun
50 - 59	8	1.3 (1.1 – 1.6)	3 (1 – 5)

*Tidak ada perbedaan yang dibuat antara iskemik dan stroke hemoragik.

Pelaporan terkait Efek yang Tidak Diinginkan

Melaporkan dugaan efek yang tidak diinginkan perlu dilakukan untuk pemantauan berkelanjutan terhadap manfaat dan risiko obat. Pelaporan dapat dilakukan melalui:

- **Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan**

Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email : pv-center@pom.go.id

Website : <https://e-meso.pom.go.id>

- **PT Sydna Farma**

Jl. RC. Veteran Raya No.89, RT.1/RW.3, Bintaro, Kec. Pesanggrahan, Kota Jakarta Selatan, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 12330

Email : pv@sydna-farma.com

Phone : (021)-7363738

4.9 Overdosis

Toksitas akut estriol pada binatang percobaan sangat rendah. Oleh karena itu, gejala toksik diperkirakan tidak terjadi bila beberapa tablet diminum sekaligus. Pada kasus overdosis akut, mual, muntah dan *with drawal bleeding* pada wanita dapat terjadi. Tidak ada spesifik antidotum. Pengobatan simptomatik dapat diberikan jika diperlukan.

5. FARMAKOLOGI

5.1 Farmakodinamik

Grup farmakoterapi : natural dan semi sintesis estrogen

Kode ATC: G03C A04

Ovestin mengandung estriol, hormon alamiah wanita. Tidak seperti estrogen lainnya, kerja estriol singkat karena hanya memiliki waktu retensi yang singkat di dalam inti sel endometrium. Hormon ini merupakan pengganti produksi estrogen yang hilang pada wanita menopause dan mengurangi gejala-gejala menopause. Estriol terutama efektif pada pengobatan gejala-gejala urogenital. Pada kasus atrofi saluran urogenital bawah, estriol menyebabkan normalisasi epitel urogenital dan membantu mengembalikan mikroflora normal dan pH fisiologis vagina. Hasilnya adalah meningkatnya resistensi sel epitel urogenital terhadap infeksi dan peradangan, mengurangi keluhan-keluhan vagina seperti dispareunia, kekeringan, gatal, infeksi vagina dan saluran kemih, keluhan kencing dan inkontinesia saluran kemih ringan.

Keterangan Uji Klinik

- Kehilangan gejala-gejala menopause dicapai selama minggu pertama pengobatan.
- Perdarahan vagina setelah pengobatan dengan Ovestin jarang dilaporkan.

5.2 Farmakokinetik

Setelah pemberian oral, estriol diabsorpsi cepat dan hampir sempurna pada saluran cerna. Kadar puncak plasma estriol tak terkonjugasi dicapai dalam 1 jam setelah pemberian. Setelah pemberian 8 mg estriol secara oral, C_{max} (Konsentrasi maksimum) ± 200 ng/mL, C_{min} (Konsentrasi minimum) ± 20 ng/mL dan $C_{average}$ (konsentrasi rata-rata) ± 40 ng/mL.

Hampir seluruh (90%) estriol terikat dengan albumin dalam plasma dan berbeda dengan estrogen yang lainnya, hampir tidak ada estriol yang terikat dengan 'sex hormone-binding globulin'. Metabolisme estriol pada prinsipnya terdiri atas konjugasi dan dekonjugasi selama siklus enterohepatik. Estriol merupakan produk akhir hasil metabolisme. Terutama diekskresi melalui urin dalam bentuk terkonjugasi. Hanya sebagian kecil ($\pm 2\%$) diekskresi melalui feses, terutama dalam bentuk estriol yang tidak terkonjugasi.

5.3 Data keamanan pre-klinis

Tidak ada data khusus.

6. KOMPONEN FARMASI

6.1 Komposisi bahan tambahan

Amylopectin; Magnesium stearate; Corn starch; Lactose

6.2 Inkompatibilitas

Tidak ada.

6.3 Batas kadaluarsa

3 tahun.

6.4 Perhatian khusus untuk penyimpanan

Simpan pada suhu di bawah 30°C. Simpan pada kemasan asli agar terlindung dari cahaya dan lembab.

6.5 Kemasan

Box, 1 blister @ 28 tablet; No. Reg.: DKL1718605010A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Didaftarkan dan diproduksi oleh:

PT. Sydna Farma, Jakarta-Indonesia

Atas lisensi dari:

Aspen Global Incorporated, Grand - Bay, Mauritius

Informasi Produk untuk Pasien

Ovestin® tablet Estriol 1 mg

Bacalah dengan saksama sebelum Anda mulai mengonsumsi Ovestin® dan setiap kali Anda membeli kembali obat ini. Brosur ini merupakan ringkasan dan tidak akan memberi tahu Anda semua hal tentang obat ini. Bicarakan dengan dokter Anda tentang kondisi medis dan pengobatan Anda dan tanyakan apakah ada informasi baru tentang Ovestin®.

Apa itu Ovestin® dan kegunaannya?

Ovestin® mengandung Estriol 1 mg yang merupakan hormon estrogen. Obat ini berbentuk bulat dengan belahan tajam di bagian tengah yang terdapat tulisan Aspen dan kode DG/7 pada sisi lainnya. Tablet dapat dibagi menjadi dua bagian yang sama besar menggunakan garis skor yang dalam.

Ovestin® digunakan untuk:

- Mengobati keluhan di area vagina seperti dispareunia (nyeri saat atau setelah berhubungan), kering, dan gatal.
- Perawatan sebelum dan sesudah operasi vagina pada wanita menopause.
- Mengatasi keluhan klimakterik seperti gejala panas dan berkeringat malam.
- Membantu mengatasi infertilitas (sulit hamil) karena masalah pada leher rahim.

Apa saja kandungan dalam Ovestin®?

Zat aktif : Estriol

Zat tambahan (eksipien) : Amylopectin, Magnesium stearate, Corn starch, Lactose

Bagaimana cara meminum Ovestin®?

Selalu gunakan obat ini sesuai dengan yang dianjurkan oleh dokter, apoteker, atau perawat kepada Anda. Konsultasikan dengan dokter, apoteker, atau perawat apabila Anda merasa tidak yakin.

Secara umum, pengobatan pada pasien yang kekurangan estrogen dimulai dengan dosis rendah 0,5 - 3 mg sekali minum per hari hingga 1 bulan, selanjutnya dengan dosis 0,5 - 1 mg hingga terjadi perbaikan epitel (penggunaan dalam jangka waktu yang pendek).

Pengobatan infertilitas, biasanya dimulai dengan 0,5 – 1 mg per hari pada hari ke 6-15 siklus haid.

Tablet Ovestin® dapat diminum dengan air atau minuman lainnya. Tablet diminum satu kali sehari pada waktu yang sama setiap harinya.

Apa yang harus dilakukan bila lupa minum Ovestin®?

Dosis yang terlupa atau terlewat harus diberikan segera saat mengingatnya, kecuali dosis yang terlupa dan baru teringat lebih dari 12 jam dari jadwal. Jika lebih dari 12 jam, dosis yang terlupa dapat diabaikan dan dilanjutkan dengan jadwal dosis semula.

Pada keadaan apa anda tidak diperbolehkan menggunakan obat ini?

Jangan gunakan obat ini jika:

- Penderita, memiliki riwayat, atau diduga kanker payudara.
- Penderita atau diduga adanya tumor ganas yang berhubungan dengan estrogen (kanker endometrium).
- Perdarahan genital yang tidak terdiagnosa.
- Hiperplasia endometrium yang tidak diobati.
- Adanya tromboemboli vena, baik yang berupa riwayat idiopatik atau yang sedang berlangsung (trombosis vena dalam, emboli paru-paru).
- Gangguan trombofilik (protein C, protein S atau kekurangan antitrombin).
- Riwayat penyakit tromboemboli arteri atau yang sedang aktif (angina, infark miokardia).
- Penyakit hati akut atau riwayat penyakit hati sepanjang tes fungsi hati tidak kembali normal.

- Hipersensitivitas pada zat aktif atau salah satu zat tambahan (lihat bagian 'Apa saja kandungan dalam Ovestin®?').
- Porphyria.
- Kehamilan, diduga hamil, atau sedang menyusui.
- Hiperlipoproteinemia, khususnya jika terdapat faktor risiko terjadi gangguan cerebrovaskuler atau kardiovaskuler.
- Penyakit cerebrovaskuler atau kardiovaskuler.
- Penyakit keturunan langka berupa intoleransi galaktosa, kekurangan *lapp lactase* atau malabsorpsi glukosa-galaktosa.

Apa yang perlu diperhatikan bila menggunakan obat ini?

Beritahukan kondisi Anda pada dokter, apoteker, atau perawat sebelum mengonsumsi Ovestin® untuk memastikan penggunaan Ovestin® yang sesuai. Beberapa hal yang perlu diperhatikan:

- Sebelum pemakaian pertama atau pemakaian kembali HRT, diperlukan riwayat penyakit pribadi dan keluarga secara lengkap, serta pemeriksaan fisik (pemeriksaan pelvis dan payudara). Anda dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan payudara secara berkala dan disarankan untuk melaporkan kepada dokter atau perawat apabila terdapat perubahan pada payudara.
- Keadaan leiomyoma atau endometriosis, riwayat atau faktor risiko gangguan tromboembolik, faktor risiko terjadinya tumor terkait estrogen, hipertensi, gangguan hati, diabetes mellitus, kolelitiasis, migrain atau sakit kepala (berat), sistemik lupus eritematosus, riwayat hiperplasia endometrium, epilepsy, asthma, dan otosklerosis yang dapat timbul kembali atau memberat selama pengobatan dengan Ovestin.
- Pengobatan harus dihentikan jika Anda dalam kondisi jaundice atau penurunan fungsi hati, peningkatan tekanan darah yang signifikan, timbulnya sakit kepala tipe migrain, atau kehamilan.
- Penderita hiperplasi endometrium dan karsinoma dapat menghubungi dokter jika terjadi perdarahan vagina. Selama pengobatan jangka panjang, endometrium harus diawasi paling sedikit setahun sekali.
- Estrogen dapat menyebabkan retensi cairan sehingga penderita gangguan fungsi jantung dan ginjal harus dipantau dengan hati-hati.

Obat apa yang harus dihindari jika menggunakan obat ini?

Jangan menggunakan Ovestin® bersamaan dengan obat atau kandungan obat berikut karena dapat memengaruhi Ovestin®:

- Antikejang (hydantoins, barbiturate, carbamazepine), antiinfeksi (griseofulvin, rifamycin, antiretrovirus agen nevirapine, dan efavirenz) dan preparat tumbuhan yang mengandung rumput St John (*Hypericum Perforatum*) dapat meningkatkan metabolisme estrogen yang mengakibatkan penurunan efek Ovestin dan perubahan pola perdarahan uterus.
- Ritonavir dan nelvinafir, walau diketahui sebagai penghambat yang kuat, sebaliknya memperlihatkan pemicuan jika dipakai bersamaan dengan hormon steroid.
- Estriol dapat meningkatkan efek farmakologi kortikosteroid, succinylcholine, teofilin dan troleandomycin.

Apakah obat boleh digunakan pada wanita hamil dan menyusui?

Jika anda hamil atau menyusui, sedang berpotensi hamil atau sedang merencanakan untuk hamil, tanyakan pada dokter, apoteker atau perawat apa sarannya sebelum menggunakan obat ini.

Jika kehamilan terjadi selama pengobatan Ovestin, pengobatan harus segera dihentikan. Hasil dari sebagian besar penelitian epidemiologi sampai saat ini yang berkaitan dengan paparan estrogen yang tidak disengaja pada janin menunjukkan tidak adanya efek teratogenik atau fetotoksik.

Ovestin tidak diberikan selama menyusui. Estriol disekresi dalam air susu dan dapat mengurangi produksi air susu.

Apa efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi jika menggunakan obat ini?

Seperti obat pada umumnya, obat ini dapat memberikan efek samping, meskipun tidak semua orang mengalaminya. Beberapa reaksi yang tidak diinginkan yang dilaporkan seperti retensi cairan, mual,

payudara sakit dan tidak nyaman, bercak perdarahan setelah menopause, keluarnya cairan dari vagina, serta gejala mirip flu. Reaksi ini tidak diketahui frekuensi kejadian dari data yang tersedia. Reaksi ini biasanya ringan tapi dapat juga merupakan tanda pemberian dosis yang terlalu tinggi.

Pengobatan bersamaan dengan estrogen tunggal dan kombinasi estrogen-progestagen dapat menyebabkan tumor jinak dan ganas terkait estrogen (kanker endometrium), penyakit kandung empedu, penyakit kulit dan subkutis (chloasma, eritema multiforme, eritema nodosum, purpura vaskular), kemungkinan demensia pada usia 65 tahun, serta perdarahan vagina (jarang terjadi).

Apabila ada keluhan efek samping atau kondisi tidak nyaman selama dan setelah penggunaan obat, konsultasikan ke dokter, apoteker, atau perawat. Anda juga dapat melaporkan keluhan efek samping atau kondisi tidak nyaman tersebut secara langsung ke Industri Farmasi melalui kontak berikut: (021)-7363738. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini.

Apa yang harus dilakukan bila menggunakan obat ini melebihi dosis yang dianjurkan?

Gejala toksik diperkirakan tidak terjadi bila beberapa tablet diminum sekaligus. Pada kasus overdosis akut, mual, muntah dan pendarahan penarikan (*withdrawal bleeding*) pada wanita dapat terjadi. Tidak ada spesifik antidotum. Pengobatan sesuai gejala yang dirasakan dapat diberikan jika diperlukan.

Bagaimana cara menyimpan obat ini?

Jauhkan obat ini dari penglihatan dan jangkauan anak-anak.

Simpan obat pada suhu di bawah 30°C. Simpan pada kemasan asli agar terlindung dari cahaya dan lembab.

Jika anda memiliki pertanyaan lebih lanjut terhadap penggunaan obat ini, tanyakan kepada dokter, apoteker, atau perawat Anda.

NIE: DKL1718605010A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh

PT Sydna Farma, Jakarta, Indonesia

Di bawah lisensi

Aspen Global Incorporated, Grand-Bay, Mauritius