

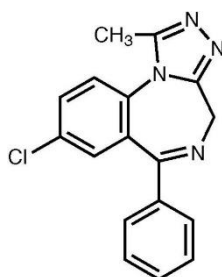
Generic Name: Alprazolam
Trade Name: XANAX
CDS Effective Date: November 20, 2018
Supersedes: May 31, 2017
Approved by BPOM:

Generic Name: Alprazolam
Trade Name: XANAX
CDS Effective Date: November 20, 2018
Supersedes: May 31, 2017

DESCRIPTION

XANAX Caplets contain alprazolam, which is a triazolo analog of the 1,4 benzodiazepine class of central nervous system-active compounds. The chemical name of alprazolam is 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4Hs- triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine.

Alprazolam is a white crystalline powder, soluble in methanol or ethanol but with no appreciable solubility in water. It has a molecular weight of 308.76 and the following structural formula:



Each XANAX caplet for oral administration contains 0.5 or 1 mg of alprazolam.

List of Excipients

Each XANAX caplet also contains lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, corn starch, magnesium stearate, docusate sodium with sodium benzoate, erythrosine sodium aluminum lake (for 0.5 and 1 mg caplet), and FD&C blue #2 aluminum lake (for 1 mg caplet).

CLINICAL PHARMACOLOGY

Alprazolam is an effective anxiolytic, antidepressant, and antipanic agent.

Absorption

Following oral administration, alprazolam is readily absorbed. Peak concentrations in the plasma occur in 1 or 2 hours following administration. After single-dose administration, plasma levels are proportionate to the dose given; over the dose range of 0.5 to 3.0 mg peak levels of 8.0 to 37 ng/ml were observed. The mean plasma elimination half-life of alprazolam has been found to be about 11.2 hours (range: 6.3-26.9 hours).

Distribution

In vitro alprazolam is bound (80%) to human serum protein. When alprazolam-¹⁴C was administered to pregnant mice, drug-related materials appeared uniformly distributed in the fetus with ¹⁴C concentration approximately the same as in the blood and skeletal muscle of the mother. Because of its similarity to other benzodiazepines, it is assumed that alprazolam undergoes transplacental passage, and that it is excreted in human milk.

Metabolism/Elimination

Alprazolam and its metabolites are excreted primarily in the urine. The predominant metabolites are alpha-hydroxy-alprazolam, 4-hydroxy alprazolam, and a benzophenone derived from alprazolam. The biological activity of alpha-hydroxy-alprazolam is approximately one-half that of alprazolam. The benzophenone metabolite is essentially inactive. Plasma levels of these metabolites are extremely low. However, their half lives appear to be of the same order of magnitude as that of alprazolam.

Alprazolam did not affect the prothrombin or plasma warfarin levels in male volunteers administered sodium warfarin orally.

Special Populations

Changes in the absorption, distribution, metabolism and excretion of benzodiazepines have been reported in a variety of disease states including alcoholism, impaired hepatic function and impaired renal function. Changes have also been demonstrated in geriatric patients. A mean half-life of alprazolam of 16.3 hours has been observed in healthy elderly subjects (range: 9.0-26.9 hours, n=16) compared to 11.0 hours (range: 6.3-15.8 hours, n=16) in healthy adult subjects. The co-administration of oral contraceptives to healthy woman increased the half-life of alprazolam as compared to that in healthy control woman (mean: 12.4 hours, n=11 vs. 9.6 hours, n=9). There was a prolongation in the mean half-life of alprazolam from 12.4 hours (range: 7.2-18.4 hours, n=9) to 16.6 hours (range: 10.0-24.3 hours, n=9) by the co-administration of cimetidine to the same healthy adults. In patients with alcoholic liver disease the half-life of alprazolam ranged between 5.8 and 65.3 hours (mean: 19.7 hours, n=17) as compared to between 6.3 and 26.9 hours (mean: 11.4 hours, n=17) in healthy subjects. In an obese group of subjects the half-life of alprazolam ranged between 9.9 and 40.4 hours (mean: 21.8 hours, n=12) as compared to between 6.3 and 15.8 hours (mean: 10.6 hours, n=12) in healthy subjects.

INDICATIONS AND USAGE

XANAX Caplets are indicated for the treatment of:

1. Anxiety – including anxiety neurosis, anxiety disorders, symptoms of anxiety, etc.
2. Mixed Anxiety - Depression – including anxiety associated with depression.
3. Panic Disorders – including panic disorder with or without agoraphobia. The essential feature of panic disorder is the unexpected panic attack, a sudden onset of intense apprehension, fear, or terror.

CONTRAINDICATIONS

XANAX Caplets are contraindicated in patients with known hypersensitivity to benzodiazepines, alprazolam, or to any component of these products' formulation. XANAX may be used in patients with open angle glaucoma who are receiving appropriate therapy, but is contraindicated in patients with acute narrow angle glaucoma.

WARNINGS

Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Limit dosages and durations to the minimum required.

Usage has not been established in depression with psychosis features, in bipolar disorders or in “endogenous” depression (i.e., severely depressed in-patients).

Generic Name: Alprazolam
Trade Name: XANAX
CDS Effective Date: November 20, 2018
Supersedes: May 31, 2017
Approved by BPOM:

Habituation and emotional/physical dependence may occur with benzodiazepines, including alprazolam. As with all benzodiazepines, the risk of dependence increases with higher doses and long-term use and is further increased in patients with a history of alcoholism or drug abuse. Drug abuse is a known risk for alprazolam and other benzodiazepines, and patients should be monitored accordingly when receiving alprazolam. Alprazolam may be subject to diversion. There have been reports of overdose-related deaths when alprazolam is abused with other central nervous system (CNS) depressants including opioids, other benzodiazepines, and alcohol. These risks should be considered when prescribing or dispensing alprazolam. To reduce these risks the smallest appropriate quantity should be used and patients should be advised on the proper storage and disposal of unused drug (see section **DOSAGE AND ADMINISTRATION**, section **ADVERSE REACTIONS** and section **OVERDOSAGE**).

XANAX Caplets are not recommended for use in patients whose primary diagnosis is schizophrenia.

Episodes of hypomania and mania have been reported in association with the use of alprazolam in patients with depression.

PRECAUTIONS

As with other CNS active drugs, patients receiving XANAX Caplets should be advised not to operate motor vehicles or dangerous machinery until it is established that they do not become drowsy or dizzy while receiving medication.

Withdrawal symptoms have occurred following rapid decrease or abrupt discontinuance of benzodiazepines including alprazolam. Therefore, dosage must be gradually tapered to preclude sequelae of rapid withdrawal. These can range from mild dysphoria and insomnia to a major syndrome which may include abdominal and muscle cramps, vomiting, sweating, tremor and convulsions. These signs and symptoms, especially the more serious ones, are generally more common in those patients who have received excessive doses over an extended period of time. However, withdrawal symptoms have also been reported following abrupt discontinuance of benzodiazepines taken at therapeutic levels. Consequently, abrupt discontinuation should be avoided and a gradual tapering in dosage followed (see section **DOSAGE AND ADMINISTRATION** and section **ADVERSE REACTIONS**). When therapy is discontinued in patients with panic-related disorders, the symptoms associated with recurrence of panic attacks often mimic those of withdrawal.

Administration to severely depressed or suicidal patients should be done with appropriate precautions and appropriate size of prescription. Panic-related disorders have been associated with primary and secondary major depressive disorders and increased reports of suicide among untreated patients. Therefore, the same precaution must be exercised when using the higher doses of XANAX Caplets in treating patients with panic-related disorders as is exercised with the use of any psychotropic drug in treating depressed patients or those in whom there is reason to expect concealed suicidal ideation or plans.

It is recommended that the dosage be limited to the smallest effective dose to preclude the development of ataxia or oversedation which may be a particular problem in elderly or debilitated patients. The usual precautions for treating patients with impaired renal or hepatic function should be observed.

The safety and efficacy of XANAX Caplets in children less than 18 years of age have not been established.

Drug Interactions: Benzodiazepines, including alprazolam, produce additive CNS depressant effects, including respiratory depression, when co-administered with opioids, other psychotropic medications, anticonvulsants, antihistaminics, ethanol and other drugs which themselves produce CNS depression (see section **WARNINGS**).

The steady state plasma concentrations of imipramine and desipramine have been reported to be increased an average of 31% and 20%, respectively, by the concomitant administration of XANAX Caplets in doses up to 4 mg/day. The clinical significance of these changes is unknown.

Pharmacokinetic interactions can occur when alprazolam is administered along with drugs that interfere with its metabolism. Compounds which inhibit certain hepatic enzymes (particularly cytochrome P4503A4) may increase the concentration of alprazolam and enhance its activity. Data from clinical studies with alprazolam, *in vitro* studies with alprazolam, and clinical studies with drugs metabolized similarly to alprazolam provide evidence for varying degrees of interaction and possible interaction with alprazolam for a number of drugs. Based on the degree of interaction and the type of data available, the following recommendations are made:

- The co-administration of alprazolam with ketoconazole, itraconazole, or other azole type antifungals is not recommended.
- Caution and consideration of dose reduction is recommended when alprazolam is co-administered with nefazodone, fluvoxamine and cimetidine.
- Caution is recommended when alprazolam is co-administered with fluoxetine, propoxyphene, oral contraceptives, diltiazem, or macrolide antibiotics such as erythromycin and troleandomycin.
- Interactions involving human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors (e.g., ritonavir) and alprazolam are complex and time dependent. Low doses of ritonavir resulted in a large impairment of alprazolam clearance, prolonged its elimination half-life and enhanced clinical effects. However, upon extended exposure to ritonavir, CYP3A induction offset this inhibition. This interaction will require a dose-adjustment or discontinuation of alprazolam.
- Increased digoxin concentrations have been reported when alprazolam was given, especially in elderly (>65 years of age). Patients who receive alprazolam and digoxin should therefore be monitored for signs and symptoms related to digoxin toxicity.

Carcinogenesis

No evidence of carcinogenic potential was observed during 2-year bioassay studies of alprazolam in rats at doses up to 30 mg/kg/day (150 times the maximum recommended daily human dose of 10 mg/day) and in mice at doses up to 10 mg/kg/day (50 times the maximum recommended daily human dose of 10 mg/day).

Mutagenesis

Alprazolam was not mutagenic in the *in vitro* Ames test. Alprazolam did not produce chromosomal aberrations in the *in vivo* micronucleus assay in rats up to the highest dose tested

of 100 mg/kg, which is 500 times greater than the maximum recommended daily human dose of 10 mg/day. Alprazolam also was not mutagenic *in vitro* in the DNA Damage/Alkaline Elution.

Fertility

Alprazolam produced no impairment of fertility in rats up to the highest dose tested of 5 mg/kg/day, which is 25 times the maximum recommended daily human dose of 10 mg/day.

Ocular Effects

When rats were treated orally with alprazolam at 3, 10, and 30 mg/kg/day (15 to 150 times the maximum recommended daily human dose of 10 mg/day) for 2 years, a tendency for a dose related increase in the number of cataracts (females) and corneal vascularization (males) was observed. These lesions did not appear until after 11 months of treatment.

Effect of Anesthetic and Sedative Drugs

Nonclinical research has shown that administration of anesthetic and sedation drugs that block N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and/or potentiate gamma-aminobutyric acid (GABA) activity can increase neuronal cell death in the brain and result in long term deficits in cognition and behavior of juvenile animals when administered during the period of peak brain development. Based on comparisons across nonclinical species, the window of vulnerability of the brain to these effects is believed to correlate with human exposures in the third trimester of pregnancy through the first year of life, but may extend to approximately 3 years of age. While there is limited information of this effect with alprazolam, since the mechanism of action includes potentiation of GABA activity, a similar effect may occur. The relevance of these nonclinical findings to human use is unknown.

Pregnancy: An increased risk congenital malformations associated with minor tranquilizers (chlordiazepoxide, diazepam and meprobamate) during the first trimester of pregnancy has been suggested in several studies. Because the use of these drug is rarely a matter of urgency, the use of XANAX Caplets during this period should almost always be avoided. The possibility that a woman of childbearing potential may be pregnant at the time of institution of therapy should be considered. Patients should be considered. Patients should be advised that if they become pregnant they should communicate with their physician about the desirability of discontinuing the drug.

Nursing Mothers: Levels of benzodiazepines, including alprazolam, in breast milk are low. However, nursing should not be undertaken while using benzodiazepines.

ADVERSE REACTIONS

Side effects, if they occur, are generally observed at the beginning of therapy and usually disappear upon continued medication or decreased dosage.

Undesirable effects associated with alprazolam therapy in patients participating in controlled clinical studies and with post-marketing experience are as follows:

Generic Name: Alprazolam
 Trade Name: XANAX
 CDS Effective Date: November 20, 2018
 Supersedes: May 31, 2017
 Approved by BPOM:

Adverse Reactions Table						
System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1 000 to <1/100	Rare ≥1/10 000 to <1/1 000	Very Rare <1/10 000	Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)
Endocrine Disorders						Hyperprolactinaemia*
Metabolism and Nutrition Disorders		Decreased appetite				
Psychiatric Disorders	Depression	Confusional state, disorientation, libido decreased, anxiety, insomnia, nervousness libido increased*	Mania* (see section WARNINGS), hallucination*, anger*, agitation*, drug dependence			Hypomania*, aggression*, hostility*, thinking abnormal*, psychomotor hyperactivity*, drug abuse*
Nervous System Disorders	Sedation, somnolence, ataxia, memory impairment, dysarthria, dizziness, headache	Balance disorder, coordination abnormal, disturbance in attention, hypersomnia, lethargy, tremor	Amnesia			Autonomic nervous system imbalance*, dystonia*
Eye Disorders		Vision blurred				
Gastrointestinal Disorders	Constipation, dry mouth	Nausea				Gastrointestinal disorder*
Hepatobiliary Disorders						Hepatitis*, hepatic function abnormal*, jaundice*
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		Dermatitis*				Angioedema*, photosensitivity reaction*
Musculoskeletal, Connective Tissue and Bone Disorders			Muscular weakness			
Renal and Urinary Disorders			Incontinence*			Urinary retention*
Reproductive System and Breast Disorders		Sexual dysfunction*	Menstruation irregular*			

Generic Name: Alprazolam
 Trade Name: XANAX
 CDS Effective Date: November 20, 2018
 Supersedes: May 31, 2017
 Approved by BPOM:

Adverse Reactions Table						
System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1 000 to <1/100	Rare ≥1/10 000 to <1/1 000	Very Rare <1/10 000	Frequency Not Known (cannot be estimated from available data)
General Disorders and Administration Site Conditions	Fatigue, irritability		Drug withdrawal syndrome*			Oedema peripheral*
Investigations		Weight decreased, weight increased				Intraocular pressure increased*

*ADR identified post-marketing

In many of the spontaneous case reports of adverse behavioral effects, patients were receiving other CNS drugs concomitantly and/or were described as having underlying psychiatric conditions. Patients who have borderline personality disorder, a prior history of violent or aggressive behavior, or alcohol or substance abuse may be at risk for such events. Instances of irritability, hostility and intrusive thoughts have been reported during discontinuance of alprazolam in patients with post-traumatic stress disorder.

In addition, the following adverse events have been reported in association with the use of anxiolytic benzodiazepines including alprazolam, anorexia, fatigue, and slurred speech.

The most common adverse reactions in patients with panic-related disorders were drowsiness, and slurred speech. Less common adverse reactions were altered mood and intellectual impairment confusion.

Reporting of Suspected Adverse Reactions

Reporting suspected adverse events after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reaction via Pharmacovigilance Center/National MESO at e-meso.pom.go.id, and/or to pv@dexagroup.com and pharmacovigilance.id@aurobindo.com.

OVERDOSAGE

Symptoms of overdose with alprazolam are extensions of its pharmacological action. Manifestation of alprazolam overdose include somnolence, confusion, impaired coordination, slurred speech, respiratory depression, diminished reflexes and coma. Death has been reported in association with overdoses of alprazolam by itself, as it has with other benzodiazepines. In addition, fatalities have been reported in patients who have overdosed with a combination of a single benzodiazepine, including alprazolam, and alcohol; alcohol levels seen in some of these patients have been lower than those usually associated with alcohol-induced fatality.

Experiments in animals have indicated that cardiopulmonary collapse can occur following massive intravenous doses of alprazolam (over 195 mg/kg; 975 times the maximum recommended daily human dose of 10 mg/day). Animals could be resuscitated with positive mechanical ventilation and the intravenous infusion of norepinephrine bitartrate.

Treatment of overdose is primarily supportive of respiratory and cardiovascular function. The value of dialysis has not been determined. Flumazenil may be used as an adjunct to the management of respiratory and cardiovascular function associated with overdose.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The optimum dosage of XANAX Caplets should be individualized based upon the severity of the symptoms and individual patient response. The daily dosage (see Table) will meet the needs of most patients. In the few patients who require higher doses, dosage should be increased cautiously to avoid adverse effects. When higher dosage is required, the evening dose should be increased before the daytime doses. In general, patients who have not previously received psychotropic medications will require lower doses than those previously treated with minor tranquilizers, antidepressants, or hypnotics or those with a history of chronic alcoholism. Patients should be periodically reassessed and dosage adjustments made, as appropriate.

XANAX Caplets	Usual Starting Dose	Usual Dose Range
Anxiety	0.75 to 1.5 mg daily, given in divided doses	0.5 to 4.0 mg daily, given in divided doses
Panic Disorders	0.5-1.0 mg given at bed-time or 0.5 mg three times daily	The dose should be adjusted to response. Dosage adjustments should be in increments no greater than 1 mg every three to four days. With XANAX Caplets, additional doses can be added until a three times daily or four times daily schedule is achieved. The mean dose in a large multi-clinic study was 5.7 ± 2.27 mg with occasional patients requiring a maximum of 10 mg daily.
Geriatric Patients	0.5 to 0.75 mg daily, given in divided doses	0.5 to 0.75 mg daily, given in divided doses; to be gradually increased if needed and tolerated.

The risk of dependence may increase with dose and duration of treatment, therefore, the lowest possible effective dose and duration should be used and the need for continued treatment reassessed frequently (see section **WARNINGS**).

Discontinuation Therapy

Generic Name: Alprazolam
Trade Name: XANAX
CDS Effective Date: November 20, 2018
Supersedes: May 31, 2017
Approved by BPOM:

The dosage should be reduced slowly in keeping with good medical practice. It is suggested that the daily dosage of XANAX Caplets be decreased by no more than 0.5 mg every three days. Some patients may require an even slower dosage reduction.

HOW SUPPLIED

XANAX Caplets 0.5 mg: Pink, elliptical full oval scored tablet with on one side "UPJOHN 55" and on the other side a score.

Box 10 blister @ 10 caplets, Registration No. DPIxxxxxxxxxxxx

XANAX Caplets 1.0 mg: Lavender, elliptical full oval scored tablet with on one side "UPJOHN 90" and on the other side a score.

Box 10 blister @ 10 caplets, Registration No. DPIxxxxxxxxxxxx

Store below 30°C.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Manufactured by:

Viatrix Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico

Packed and released by:

Pfizer Italia, S.r.L., Ascoli, Italy

Imported by:

PT Ferron Par Pharmaceuticals, Bekasi, Indonesia

Marketed by:

PT Aurogen Pharma Indonesia, Jakarta, Indonesia

Nama Generik: Alprazolam
Nama Dagang: XANAX
Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
Menggantikan: 31 Mei 2017
Disetujui oleh BPOM:

Leaflet kemasan: Informasi untuk pasien

Kaplet XANAX 0,5 mg & 1,0 mg

Alprazolam

Bacalah seluruh isi leaflet ini dengan cermat sebelum Anda mulai meminum obat ini karena leaflet ini memuat informasi penting untuk Anda.

- Simpan leaflet ini. Anda mungkin perlu membacanya kembali.
- Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan kepada dokter, apoteker, atau perawat Anda.
- Obat ini telah diresepkan hanya untuk Anda. Jangan berikan kepada orang lain. Obat ini dapat membahayakan mereka, sekali pun tanda-tanda penyakit mereka sama dengan Anda.
- Jika Anda mengalami efek samping apa pun, berkonsultasilah dengan dokter, apoteker, atau perawat Anda. Ini termasuk segala bentuk efek samping yang tidak tercantum di dalam leaflet ini. Lihat bagian 8.

Isi leaflet ini:

1. Nama Produk
2. Deskripsi Produk
3. Apa kandungan obat ini?
4. Kekuatan obat
5. Apa kegunaan obat ini?
6. Berapa banyak dan seberapa sering Anda seharusnya menggunakan obat ini?
7. Kapan seharusnya Anda tidak menggunakan obat ini?
8. Efek yang tidak diharapkan
9. Apa saja obat atau makanan lain yang harus dihindari selama menggunakan obat ini?
10. Apa yang harus dilakukan jika ada dosis terlewat?
11. Bagaimana cara menyimpan obat ini?
12. Tanda-tanda dan Gejala overdosis
13. Apa yang harus dilakukan jika Anda menggunakan dosis melebihi anjuran?
14. Apa saja yang perlu diperhatikan saat menggunakan obat ini?
15. Kapan sebaiknya Anda berkonsultasi dengan dokter?
16. Nama/logo produsen/importir/Pemegang Hak Pemasaran

1. Nama Produk

XANAX

2. Deskripsi Produk

Kaplet XANAX mengandung alprazolam yang merupakan analog triazolo dari kelas 1,4 benzodiazepin dari senyawa aktif sistem saraf pusat. Alprazolam merupakan zat ansiolitik, antidepresan, dan antipanic yang efektif.

3. Apa kandungan obat ini?

Setiap Kaplet Xanax 0,5 mg mengandung 0,5 mg alprazolam. Setiap blister berisi 10 kaplet. Setiap kotak berisi 10 blister. Kaplet Xanax 0,5 mg tersedia dalam tablet berwarna merah muda, berbentuk elips penuh dengan tulisan "UPJOHN 55" di satu sisi dan garis bagi di sisi lainnya.

Setiap Kaplet Xanax 1,0 mg mengandung 1,0 mg alprazolam. Setiap blister berisi 10 kaplet. Setiap kotak berisi 10 blister. Kaplet Xanax 1.0 mg tersedia dalam tablet berwarna lavender, berbentuk elips penuh dengan tulisan "UPJOHN 90" di satu sisi dan garis bagi di sisi lainnya.

Daftar Eksipien

Nama Generik: Alprazolam
Nama Dagang: XANAX
Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
Menggantikan: 31 Mei 2017
Disetujui oleh BPOM:

Setiap Kaplet XANAX juga mengandung laktosa monohidrat, selulosa mikrokristalin, silikon dioksida koloid, pati jagung, magnesium stearat, natrium dokusat dengan natrium benzoat, eritrosin natrium *aluminium lake* (untuk kaplet 0,5 dan 1,0 mg), dan FD&C *blue #2 aluminum lake* (untuk kaplet 1,0 mg).

4. Kekuatan obat

0,5 mg

1,0 mg

5. Apa kegunaan obat ini?

Xanax digunakan untuk mengobati:

1. Kecemasan – termasuk neurosis kecemasan, gangguan kecemasan, gejala kecemasan, dll.
2. Gabungan Kecemasan – Depresi – termasuk kecemasan yang berhubungan dengan depresi.
3. Gangguan Panik – termasuk gangguan panik dengan atau tanpa disertai agorafobia. Kesan penting dari gangguan panik adalah serangan panik yang tidak terduga, kemunculan tiba-tiba kekhawatiran, ketakutan, atau teror yang berat.

6. Berapa banyak dan seberapa sering Anda seharusnya menggunakan obat ini?

Dosis optimum Kaplet XANAX harus ditentukan secara perorangan berdasarkan tingkat keparahan gejala dan respons masing-masing pasien. Dosis harian (lihat Tabel) akan memenuhi kebutuhan sebagian besar pasien. Pada sejumlah pasien yang memerlukan dosis lebih tinggi, maka dosis harus dinaikkan secara hati-hati untuk menghindari efek merugikan. Jika pasien memerlukan dosis yang lebih tinggi, maka dosis malam hari harus dinaikkan sebelum dosis siang hari. Secara umum, pasien yang tidak pernah menerima obat-obatan psikotropika sebelumnya memerlukan dosis yang lebih rendah dibandingkan pasien yang sebelumnya telah diterapi dengan obat-obatan penenang minor, antidepresan, atau obat-obatan hipnotik atau pasien yang memiliki riwayat kecanduan alkohol kronis. Pasien harus diperiksa kembali secara berkala dan penyesuaian dosis perlu dilakukan sesuai kebutuhan.

Kaplet XANAX	Dosis Awal yang Umum	Rentang Dosis yang Umum
Kecemasan	0,75 hingga 1,5 mg setiap hari, diberikan dalam dosis terbagi	0,5 hingga 4,0 mg setiap hari, diberikan dalam dosis terbagi
Gangguan Panik	0,5–1,0 mg diberikan pada waktu tidur atau 0,5 mg tiga kali sehari	Dosis harus disesuaikan dengan responsnya. Penyesuaian dosis harus dalam kenaikan tidak lebih dari 1 mg setiap tiga hingga empat hari. Dengan Kaplet XANAX, dosis tambahan bisa ditambahkan hingga tercapainya jadwal tiga kali sehari atau empat kali sehari. Dosis rata-rata dalam sebuah penelitian multiklinik berskala besar adalah $5,7 \pm 2,27$ mg dengan sesekali pasien memerlukan dosis harian hingga maksimum 10 mg.

Nama Generik: Alprazolam
 Nama Dagang: XANAX
 Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
 Menggantikan: 31 Mei 2017
 Disetujui oleh BPOM:

Kaplet XANAX	Dosis Awal yang Umum	Rentang Dosis yang Umum
Pasien Lanjut Usia	0,5 hingga 0,75 mg setiap hari, diberikan dalam dosis terbagi	0,5 hingga 0,75 mg setiap hari, diberikan dalam dosis terbagi; untuk ditingkatkan secara bertahap jika diperlukan atau dapat ditoleransi.

Risiko ketergantungan dapat meningkat seiring peningkatan dosis dan durasi pengobatan, karenanya dosis efektif terendah dan durasi sesingkat mungkin sebaiknya diterapkan dan kebutuhan untuk pengobatan berkelanjutan perlu dipertimbangkan kembali sesering mungkin (lihat bagian 14).

Penghentian Terapi

Dosis harus diturunkan perlahan untuk menjaga praktik medis yang baik. Disarankan agar dosis harian Kaplet XANAX diturunkan tidak lebih dari 0,5 mg setiap tiga hari. Beberapa pasien mungkin memerlukan penurunan dosis yang jauh lebih lambat.

7. Kapan seharusnya Anda tidak menggunakan obat ini?

Jangan gunakan Xanax:

- pada pasien yang diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap benzodiazepin, alprazolam, atau terhadap komponen apa pun dari formulasi produk ini.
- pada pasien yang menderita glaukoma sudut sempit akut.

8. Efek yang tidak diharapkan

Efek samping, jika terjadi, umumnya teramati saat dimulainya terapi dan biasanya menghilang setelah pengobatan dilanjutkan atau dosisnya diturunkan.

Efek yang tidak diharapkan terkait dengan terapi alprazolam pada pasien yang berpartisipasi dalam penelitian klinis terkontrol dan dengan pengalaman pascapemasaran adalah sebagai berikut:

Tabel Reaksi Merugikan						
Kelas Organ Sistem	Sangat Umum ≥ 1/10	Umum ≥ 1/100 hingga < 1/10	Tidak Umum ≥ 1/1000 hingga < 1/100	Jarang ≥ 1/10.000 hingga < 1/1000	Sangat Jarang < 1/10.000	Frekuensi Tidak Diketahui (tidak dapat diestimasi dari data yang tersedia)
Gangguan Endokrin						Hiperprolaktinemia*
Gangguan Metabolisme dan Nutrisi		Penurunan nafsu makan				
Gangguan Psikiatri	Depresi	Kondisi bingung, disorientasi, penurunan libido, kecemasan, insomnia, peningkatan libido, kegugupan*	Mania* (lihat bagian 14), halusinasi*, amarah*, agitasi*, ketergantungan obat			Hipomania* agresi*, sikap permusuhan*, berpikir abnormal*, hiperaktivitas psikomotorik* penyalahgunaan obat-obatan*
Gangguan Sistem Saraf	Sedasi, somnolen, ataksia,	Gangguan keseimbangan, koordinasi	Amnesia			Ketidakseimbangan sistem saraf otonom*, distonia*

Nama Generik: Alprazolam
 Nama Dagang: XANAX
 Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
 Menggantikan: 31 Mei 2017
 Disetujui oleh BPOM:

Tabel Reaksi Merugikan						
Kelas Organ Sistem	Sangat Umum ≥ 1/10	Umum ≥ 1/100 hingga < 1/10	Tidak Umum ≥ 1/1000 hingga < 1/100	Jarang ≥ 1/10.000 hingga < 1/1000	Sangat Jarang < 1/10.000	Frekuensi Tidak Diketahui (tidak dapat diestimasi dari data yang tersedia)
	gangguan memori, disartria, pening, sakit kepala	abnormal, gangguan perhatian, hipersomnia, lemah, tremor				
Gangguan Mata		Penglihatan kabur				
Gangguan Gastrointestinal	Konstipasi, mulut kering	Mual				Gangguan gastrointestinal*
Gangguan Hepatobilier						Hepatitis*, fungsi hati abnormal*, penyakit kuning*
Gangguan Jaringan Kulit dan Subkutan		Dermatitis*				Angioedema*, reaksi fotosensitivitas*
Gangguan Muskuloskeletal, Jaringan Ikat, dan Tulang			Kelemahan otot			
Gangguan Ginjal dan Perkemihan			Inkontinensia*			Retensi urine*
Gangguan Sistem Reproduksi dan Payudara		Disfungsi seksual*	Menstruasi tidak teratur*			
Gangguan Umum dan Kondisi di Lokasi Pemberian	Kelelahan, iritabilitas		Sindrom putus obat*			Edema perifer*
Pemeriksaan		Penurunan berat badan, kenaikan berat badan				Peningkatan tekanan intraokular*

*ADR yang diidentifikasi pascapemasaran

Dalam banyak laporan kasus spontan untuk efek perilaku merugikan, pasien menerima obat-obatan Sistem Saraf Pusat lainnya secara bersamaan dan/atau digambarkan memiliki gangguan psikiatri yang mendasari. Pasien yang memiliki gangguan kepribadian ambang, memiliki riwayat kekerasan atau perilaku agresif, atau penyalahgunaan alkohol atau zat terlarang berisiko untuk mengalami kejadian tersebut. Kejadian iritabilitas, sikap permusuhan, dan pemikiran yang mengganggu telah dilaporkan selama penghentian alprazolam pada pasien yang mengalami gangguan stres pascatrauma.

Selain itu, kejadian merugikan berikut ini telah dilaporkan berkaitan dengan penggunaan benzodiazepin ansiolitik termasuk alprazolam, yaitu anoreksia, kelelahan, dan bicara cadel.

Nama Generik: Alprazolam
Nama Dagang: XANAX
Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
Menggantikan: 31 Mei 2017
Disetujui oleh BPOM:

Reaksi merugikan yang paling umum pada pasien dengan gangguan panik adalah rasa mengantuk dan bicara cadel. Reaksi merugikan yang tidak terlalu umum adalah perubahan suasana hati dan kebingungan gangguan intelektual.

Melaporkan efek samping

Jika Anda mengalami efek samping apa pun, berkonsultasilah dengan dokter, apoteker, atau perawat Anda. Ini termasuk segala bentuk efek samping yang tidak tercantum di dalam leaflet ini. Anda dapat melaporkan efek samping tersebut melalui pv@dexagroup.com dan pharmacovigilance.id@aurobindo.com. Dengan melaporkan efek samping, Anda bisa membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini.

9. Apa saja obat atau makanan lain yang harus dihindari selama menggunakan obat ini?

Beri tahu dokter atau apoteker Anda jika Anda sedang, belum lama ini, atau akan menggunakan obat lain. Beberapa obat dapat memengaruhi cara kerja Xanax atau Xanax dapat memengaruhi cara kerja obat-obatan lainnya, jika digunakan secara bersamaan.

Benzodiazepin, termasuk alprazolam, menghasilkan efek tambahan terhadap Sistem Saraf Pusat, termasuk depresi sistem pernapasan, jika diberikan bersamaan dengan opioid, obat-obatan psikotropika lainnya, antikejang, antihistamin, etanol, dan obat-obatan lainnya yang bersifat menekan Sistem Saraf Pusat (lihat bagian 14).

Konsentrasi imipramin dan desipramin yang stabil dalam plasma telah dilaporkan masing-masing mengalami peningkatan rata-rata 31% dan 20%, jika diberikan bersama dengan Kaplet XANAX dalam dosis hingga 4 mg/hari. Signifikansi klinis dari perubahan ini masih belum diketahui.

Interaksi farmakokinetik dapat terjadi jika alprazolam diberikan bersama dengan obat-obatan yang mengganggu metabolismenya. Senyawa yang menghambat enzim hati tertentu (khususnya sitokrom P4503A4) dapat meningkatkan konsentrasi alprazolam dan meningkatkan aktivitasnya. Data dari penelitian klinis terhadap alprazolam, penelitian *in vitro* dengan alprazolam, dan penelitian klinis dengan obat-obatan yang dimetabolisme secara sama dengan alprazolam menunjukkan bukti beragamnya tingkat interaksi dan kemungkinan interaksi dengan alprazolam untuk sejumlah obat. Berdasarkan tingkat interaksi dan jenis data yang tersedia, diberikanlah rekomendasi sebagai berikut:

- Pemberian alprazolam bersama dengan ketokonazol, itrakonazol, atau antijamur jenis azol lainnya tidak disarankan.
- Kehati-hatian dan pertimbangan dalam penurunan dosis perlu diterapkan jika alprazolam diberikan bersamaan dengan nefazodon, fluvoksamin, dan simetidin.
- Diperlukan kehati-hatian jika memberikan alprazolam bersamaan dengan fluoksetin, propoksifen, kontrasepsi oral, diltiazem, atau antibiotik makrolida seperti eritromisin dan troleandomisin.
- Interaksi yang melibatkan penghambat protease virus imunodefisiensi manusia (HIV) (misalnya ritonavir) dan alprazolam terbilang kompleks dan bergantung pada waktu. Ritonavir dalam dosis rendah menyebabkan gangguan besar terhadap bersih alprazolam, memperpanjang waktu paruh eliminasinya, dan meningkatkan efek klinisnya. Namun demikian, dengan paparan ritonavir yang lama, induksi CYP3A mengimbangi penghambatan ini. Interaksi ini memerlukan penyesuaian dosis atau penghentian alprazolam.
- Peningkatan konsentrasi digoksin telah dilaporkan saat pemberian alprazolam, khususnya pada pasien lanjut usia (>65 tahun). Pasien yang menerima alprazolam bersama digoksin karenanya harus dipantau untuk melihat tanda-tanda dan gejala yang terkait dengan toksisitas digoksin.

Nama Generik: Alprazolam
Nama Dagang: XANAX
Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
Menggantikan: 31 Mei 2017
Disetujui oleh BPOM:

10. Apa yang harus dilakukan jika ada dosis terlewat?

Beri tahu dokter atau perawat jika Anda merasa terlupa melewati satu dosis.

11. Bagaimana cara menyimpan obat ini?

Simpan pada suhu di bawah 30 °C.

12. Tanda-tanda dan Gejala overdosis

Gejala-gejala overdosis terkait penggunaan alprazolam merupakan perpanjangan aksi farmakologisnya. Manifestasi overdosis alprazolam di antaranya adalah somnolen, kebingungan, gangguan koordinasi, bicara cadel, depresi pernapasan, menurunnya refleks, dan koma. Kematian telah dilaporkan terkait dengan overdosis alprazolam itu sendiri, sebagaimana halnya dengan benzodiazepin lainnya. Selain itu, kematian telah dilaporkan terjadi pada pasien yang mengalami overdosis dari kombinasi benzodiazepin tunggal, termasuk alprazolam, dan alkohol; kadar alkohol yang terlihat pada sebagian pasien ini lebih rendah dibandingkan kadar alkohol yang biasanya dikaitkan dengan kematian yang dipicu oleh alkohol.

Percobaan terhadap hewan menunjukkan bahwa kolaps kardiopulmonal dapat terjadi setelah pemberian dosis besar alprazolam secara intravena (lebih dari 195 mg/kg; 975 kali dari dosis harian maksimum yang dianjurkan untuk manusia yaitu 10 mg/hari). Hewan dapat diresusitasi dengan ventilasi mekanik positif dan infus norefinefrin bitartrat secara intravena.

Pengobatan

Pengobatan terhadap overdosis umumnya adalah untuk mendukung fungsi pernapasan dan kardiovaskular. Manfaat dialisis masih belum ditetapkan. Flumazenil dapat digunakan sebagai tambahan dalam penatalaksanaan fungsi pernapasan dan kardiovaskular yang terkait dengan overdosis.

13. Apa yang harus dilakukan jika Anda menggunakan dosis melebihi anjuran?

Jika Anda merasa terlalu banyak meminum Xanax, segera berkonsultasilah dengan dokter Anda.

14. Apa saja yang perlu diperhatikan saat menggunakan obat ini?

PERINGATAN

Penggunaan benzodiazepin bersama dengan opioid dapat menghasilkan efek sedasi yang kuat, depresi respirasi, koma, dan kematian. Batasi dosis dan durasi seminimal mungkin sesuai kebutuhan.

Penggunaan belum ditetapkan dalam depresi dengan kesan psikosis, pada gangguan bipolar, atau dalam depresi "endogen" (yaitu pasien depresi berat).

Habitiasi dan ketergantungan emosi/fisik dapat terjadi dalam penggunaan benzodiazepin, termasuk alprazolam. Seperti halnya semua benzodiazepin lainnya, risiko ketergantungan akan meningkat jika dosis yang diberikan lebih tinggi dengan penggunaan jangka panjang dan semakin meningkat pada pasien dengan riwayat kecanduan alkohol atau penyalahgunaan obat-obatan. Penyalahgunaan obat-obatan merupakan risiko yang diketahui untuk alprazolam dan benzodiazepin lainnya, dan pasien harus dipantau dengan sesuai saat menerima alprazolam. Alprazolam dapat disalahgunakan. Terdapat sejumlah laporan tentang kematian terkait overdosis saat alprazolam disalahgunakan bersama obat depresan sistem saraf pusat lainnya termasuk opioid, benzodiazepin lainnya, dan alkohol. Risiko ini harus dipertimbangkan saat meresepkan atau mengeluarkan alprazolam. Untuk mengurangi risiko ini, kuantitas terkecil yang tepat harus digunakan dan pasien harus diberi tahu mengenai penyimpanan yang tepat dan pembuangan obat yang tidak terpakai (lihat bagian 6, bagian 8, dan bagian 12).

Kaplet XANAX tidak dianjurkan untuk digunakan pada pasien yang diagnosis primernya adalah skizofrenia.

Nama Generik: Alprazolam
Nama Dagang: XANAX
Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
Menggantikan: 31 Mei 2017
Disetujui oleh BPOM:

Telah dilaporkan adanya kejadian hipomania dan mania terkait dengan penggunaan alprazolam pada pasien penderita depresi.

TINDAKAN PENCEGAHAN

Telah terjadi gejala putus obat setelah penurunan drastis atau penghentian tiba-tiba benzodiazepin termasuk alprazolam. Karenanya, dosis harus diturunkan secara bertahap untuk menghindari gejala sisa akibat putus obat secara drastis. Gejala ini dapat berkisar mulai dari disforia ringan dan insomnia hingga sindrom besar yang dapat mencakup kram abdomen dan otot, muntah, berkeringat, tremor, dan kejang. Tanda-tanda dan gejala ini, khususnya yang lebih serius, umumnya lebih sering ditemukan pada pasien yang menerima dosis berlebihan untuk jangka waktu yang panjang. Namun demikian, gejala putus obat juga telah dilaporkan setelah penghentian benzodiazepin secara tiba-tiba yang diminum dalam kadar terapeutik. Karenanya, penghentian tiba-tiba harus dihindari dan penurunan dosis secara bertahap harus dipatuhi (lihat bagian 6 dan bagian 8). Jika terapi dihentikan pada pasien dengan gangguan panik, maka gejala yang terkait dengan kambuhnya serangan panik sering kali menyerupai gejala putus obat.

Pemberian kepada pasien depresi berat atau pasien yang berkeinginan untuk bunuh diri harus dilakukan dengan tindakan pencegahan yang sesuai dan ukuran peresepan yang tepat. Gangguan panik telah dikaitkan dengan gangguan depresi berat primer dan sekunder dan meningkatnya laporan kejadian bunuh diri pada pasien yang tidak diobati. Karenanya, tindakan pencegahan yang sama harus diterapkan saat menggunakan dosis Kaplet XANAX yang lebih tinggi dalam mengobati pasien dengan gangguan panik sebagaimana diterapkan dalam penggunaan obat psikotropika untuk menangani pasien depresi atau pasien yang diperkirakan memiliki pemikiran atau rencana tersembunyi untuk bunuh diri.

Disarankan untuk membatasi dosis hingga dosis terendah yang efektif untuk menghindari berkembangnya ataksia atau sedasi berlebihan yang dapat menjadi masalah khusus pada pasien lanjut usia atau pasien yang sangat lemah. Tindakan pencegahan yang umum untuk mengobati pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati juga harus ditaati.

Keamanan dan efikasi Kaplet XANAX pada anak-anak berumur di bawah 18 tahun masih belum ditetapkan.

Kehamilan dan menyusui

Penggunaan Selama Kehamilan

Peningkatan risiko cacat janin sehubungan dengan penggunaan obat penenang minor (klordiazepoksida, diazepam, dan meprobramat) selama trimester pertama kehamilan telah dikemukakan dalam beberapa penelitian. Karena penggunaan obat ini jarang sekali bersifat mendesak, maka penggunaannya Kaplet XANAX selama periode ini harus selalu dihindari. Kemungkinan perempuan usia produktif untuk hamil selama dilaksanakannya terapi juga perlu dipertimbangkan. Pasien perlu dipertimbangkan. Pasien harus diberi tahu bahwa jika mereka hamil maka mereka harus berkonsultasi dengan dokter mereka mengenai keinginan untuk menghentikan penggunaan obat.

Penggunaan pada Ibu Menyusui

Kadar benzodiazepin, termasuk alprazolam, di dalam ASI terbilang rendah. Namun demikian, pemberian ASI tidak boleh dilakukan selama pasien menggunakan benzodiazepin.

Mengemudi dan mengoperasikan mesin

Seperti halnya obat-obatan yang aktif pada sistem saraf pusat lainnya, pasien yang menerima Kaplet XANAX harus disarankan untuk tidak mengoperasikan kendaraan bermotor atau mesin berbahaya hingga ditetapkan bahwa mereka tidak menjadi mengantuk atau pening setelah menerima obat tersebut.

Nama Generik: Alprazolam
Nama Dagang: XANAX
Tanggal Efektif CDS: 20 November 2018
Menggantikan: 31 Mei 2017
Disetujui oleh BPOM:

15. Kapan sebaiknya Anda berkonsultasi dengan dokter?

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut mengenai kegunaan obat ini, tanyakan kepada dokter, apoteker, atau perawat Anda.

16. Nama/logo produsen/importir/Pemegang Hak Pemasaran

Diproduksi oleh:

Viatrix Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Riko

Dikemas dan dirilis oleh:

Pfizer Italia, S.r.L., Ascoli, Italia

Diimpor oleh:

PT Ferron Par Pharmaceuticals, Bekasi, Indonesia

Dipasarkan oleh:

PT Aurogen Pharma Indonesia, Jakarta, Indonesia

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

XANAX kaplet 0,5 mg; Dus, 10 blister @ 10 kaplet: No. Reg.: DPIxxxxxxxxxxxxx

XANAX kaplet 1,0 mg; Dus, 10 blister @ 10 kaplet: No. Reg.: DPIxxxxxxxxxxxxx