

### **Bondormin Tablets – עדכון עלונים**

אנו מבקשים להביא לידיעתכם כי עודכנו העלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר שבנידון

**המרכיב הפעיל:** Brotizolam 0.25 mg

**התוויה:** Treatment of Insomnia

להלן קישור לעלונים המעודכנים בהם מסומנים השינויים המשמעותיים שהוכנסו.  
יש לציין שהיו שינויים נוספים שאינם מהווים חמרה.  
למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל" 02-5893939, [RA@rafa.co.il](mailto:RA@rafa.co.il).

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ,

רוקחת ממונה

Doctor leaflet

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

**Bondormin**

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each Bondormin tablet contains 0.25 mg brotizolam.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablets.

The tablet can be divided into 2 equal doses.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### **WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS**

- Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death.
- Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.
- Limit dosages and durations to the minimum required.
- Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

### **4.1 Therapeutic indications**

Treatment of Insomnia.

### **4.2 Posology and method of administration**

#### Posology

Unless otherwise prescribed, the usual dose is ½ - 1 tablet a day (equivalent to 0.125 - 0.25 mg brotizolam).

Treatment should be started with ½ a tablet a day (equivalent to 0.125 mg brotizolam). Depending on individual response, ½ a tablet a day (equivalent to 0.125 mg brotizolam) may be sufficient. The

maximum dose of 1 tablet a day (equivalent to 0.25 mg brotizolam) should not be exceeded because of the increased risk of adverse CNS effects.

In isolated cases (e.g. pre-operative sleep disturbances) the dose may be increased to 2 tablets\*.

#### Special populations:

A reduction in dosage to ½ a tablet a day should be considered in the following populations (see section 4.4):

- patients with impaired liver function (see section 4.3 and section 5.2)
- elderly and debilitated patients (see section 5.2)
- patients with chronic respiratory insufficiency with hypercapnia due to the risk of respiratory depression, especially at night (see section 4.3)

The tablets can be divided into equal halves for this purpose.

No dosage adjustment is normally necessary in patients with impaired renal function (see 5.2).

#### *Paediatric population*

Bondormin is contraindicated in children aged up to 18 years (see section 4.3).

#### Method of administration

Bondormin should be taken with a little liquid just before going to bed. To avoid affecting the onset and duration of action, Bondormin should not be taken on a full stomach.

Alternatively, the tablet may be allowed to dissolve under the tongue.

Sufficient time for sleep must be guaranteed to reduce the risk of affecting reactions (and hence the ability to drive) the following morning. Patients should therefore ensure that they will be able to sleep for 7 - 8 hours after taking a tablet.

#### Duration of treatment

Treatment should be as short as possible. Generally, the duration of treatment varies from a few days to a maximum of two weeks. Treatment should be discontinued by gradual tapering, which should be tailored to the individual (see section 4.4). It should be borne in mind that discontinuation may initially cause rebound insomnia and that, in rare cases, restlessness, anxiety and tension may also occur.

In certain cases, extension beyond the maximum two-week treatment period may be necessary; if so, it should not take place without re-evaluation of the patient's status.

### **4.3 Contraindications**

Bondormin is contra-indicated in:

- Patients with known hypersensitivity to brotizolam or other benzodiazepines or to any of the excipients listed in section 6.1
- Patients with myasthenia gravis.
- Patients with severe respiratory insufficiency.
- Patients with sleep apnoea syndrome.
- Patients with severe hepatic insufficiency.
- Patients with a history of dependence on alcohol, medicines or other illicit drugs.
- Patients acutely intoxicated with alcohol, hypnotics, opiate-type analgesics or psychotropics (anti-psychotics, antidepressants, lithium).
- Pregnant women.
- Breast-feeding women.

- Children and adolescents up to 18 years of age, as safety and efficacy have not been investigated in this age group.
- Patients with any rare hereditary intolerance to any of the ingredients of the product (see section 4.4).

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### *Psychoses*

Benzodiazepines should not be used alone for the treatment of psychotic illness.

Benzodiazepines alone are not suitable for the treatment of severe depression and should not be used alone for the treatment of anxiety associated with severe depression (suicide may be precipitated in such patients). Appropriate precautions must be taken when using benzodiazepines in severely depressed and suicidal patients.

Pre-existing depression may be unmasked.

Psychiatric and paradoxical reactions can occur during benzodiazepine treatment, particularly in the elderly. These reactions include restlessness, agitation, irritability, rages, nightmares, increased insomnia, hallucinations, psychoses, inappropriate behaviour, delirium and other adverse behavioural effects. Should this occur, use of the medicinal product should be discontinued.

##### *Dependence*

Chronic use of benzodiazepines may lead to the development of physical and psychological dependence. Experience shows that benzodiazepines are prescribed too often and for excessive lengths of time, which can lead to the development of dependence\*\*.

The risk of dependence increases with dose and duration of treatment; it is also greater in patients with a history of alcohol or drug abuse. Dependence without an increase in dose and "low-dose" dependence can occur\*\*.

Once physical dependence has developed, abrupt termination of treatment will be accompanied by withdrawal symptoms. These may consist of headaches, muscle pain, extreme anxiety, tension, insomnia, restlessness, confusion and irritability. In severe cases, the following symptoms may occur: derealisation, depersonalisation, numbness and tingling of the extremities, hypersensitivity to light, noise and physical contact, hallucinations or epileptic seizures. Withdrawal symptoms may occur several days after discontinuation of treatment.

##### *Risks of concurrent use with opioids*

Concurrent use of Bondormin and opioids can result in sedation, respiratory depression, coma and death. Due to these risks, the use of sedative drugs (benzodiazepines or related drugs such as Bondormin) at the same time as opioids should only be prescribed to patients for whom no other treatment options exist. If it is nevertheless considered necessary to prescribe Bondormin concurrently with opioids, the lowest effective dose should be used and the duration of treatment should be kept as short as possible (also see section 4.2).

Patients should be closely monitored for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. In this context, it is strongly recommended to inform patients and their caregivers about possible symptoms (see section 4.5).

##### *Use with alcohol*

Concurrent use of brotizolam and alcohol can result in sedation, drowsiness and impaired concentration (see section 4.5).

##### *Tolerance*

Some loss of efficacy to the hypnotic effect may develop after repeated use for a few weeks.

### *Rebound anxiety and tension*

Withdrawal of brotizolam treatment can lead to the development of a transient syndrome whereby the symptoms that led to treatment with a benzodiazepine recur in an enhanced form. The syndrome may be accompanied by mood changes, sleep disturbances and restlessness. Since the risk of withdrawal phenomena / rebound phenomena is greater after sudden dose reduction or abrupt discontinuation of treatment, it is recommended that the dosage be decreased gradually.

### *Duration of treatment*

The duration of treatment should be as short as possible (see section 4.2). Extension beyond the recommended maximum treatment period should not take place without re-evaluation of the patient's status. The duration of treatment should be agreed with the patient before treatment is started, and the need for continued treatment should be evaluated at short intervals\*\*. Patients should be instructed not to pass benzodiazepines on to other people under any circumstances\*\*.

It may be useful to inform the patient when treatment is started that it will be of limited duration and to explain precisely how the dosage will be progressively decreased.

Moreover, it is important that the patient should be aware of the possibility of rebound phenomena, thereby minimising anxiety over such symptoms should they occur while the medicinal product is being discontinued.

Abrupt withdrawal of benzodiazepines can lead to the occurrence of paraesthesias, perceptual disturbances and depersonalisation, which may last for a week or more. Convulsions have been reported in a small number of cases.

### *Amnesia*

In common with other benzodiazepines, brotizolam may induce anterograde amnesia. The condition occurs most often several hours after taking the product.

### *Specific patient groups*

Benzodiazepines have a muscle relaxant effect, which increases the risk of falls. Brotizolam should therefore be used with caution in the elderly.

Benzodiazepines are not indicated to treat patients with severe hepatic insufficiency as they may precipitate encephalopathy.

Benzodiazepines should be used with extreme caution in patients with a history of alcoholism, medication dependence or drug abuse.

### *Bondormin contains lactose*

Bondormin tablets contain 82.75 mg lactose monohydrate per tablet. Patients with the rare hereditary problems of galactose intolerance, lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Bondormin.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Alcohol should be avoided during treatment with brotizolam as it modifies and increases the effects of brotizolam in an unpredictable manner (see section 5.2).

Concurrent use of brotizolam and alcohol can potentiate result in sedation, drowsiness and impaired concentration (see also "Interactions with alcohol", section 5.2).

Co-administration of brotizolam with other CNS depressants (antipsychotics (neuroleptics), antidepressants, hypnotics, anxiolytics/sedatives, narcotic analgesics, anaesthetics, anti-epileptics and

sedative antihistamines) can lead to mutual enhancement of the CNS depressant effect and therefore requires very careful consideration.

Concurrent use of sedating medications (benzodiazepines or related medicines such as Bondormin) with opioids increases the risk of sedation, respiratory depression, coma and death **due to an additive CNS depressant effect.** The dosage and duration of concurrent use should be limited (see section 4.4).

Co-administration of brotizolam with narcotic analgesics can lead to enhancement of the euphoria and accelerate the development of dependence.

The nature and extent of interactions between brotizolam and other medicinal products (antidiabetics, antihypertensives, cardiac glycosides and hormones) varies unpredictably between individuals and caution is therefore required when giving Bondormin to patients taking these products.

Co-administration of brotizolam with muscle relaxants can increase the muscle relaxant effect.

Brotizolam is metabolised chiefly by the cytochrome P450 isoenzyme CYP 3A4 in the liver. Agents that compete with brotizolam for CYP 3A4 (competitive inhibition) and agents that inhibit CYP 3A4 can therefore increase the effect of brotizolam.

Known substrates for CYP 3A4 include astemizole, azole antifungals (such as itraconazole and ketoconazole), immunosuppressants (such as ciclosporin A, sirolimus and tacrolimus), calcium antagonists, macrolide antibiotics (such as clarithromycin and erythromycin), antimalarials (such as halofantrine and mefloquine), midazolam, pimozide, protease inhibitors (such as indinavir, nelfinavir and ritonavir), sildenafil, statins (such as atorvastatin, lovastatin and simvastatin), steroids (such as ethinyl-estradiol), tamoxifen and terfenadine.

Inhibitors of CYP 3A4, which can increase the toxicity of brotizolam, include azole antifungals, cimetidine, grapefruit juice, macrolide antibiotics and protease inhibitors.

Inducers of CYP 3A4, which increase enzyme activity and can reduce the effect of brotizolam, include carbamazepine, efavirenz, St. John's wort, nevirapine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rifabutin and rifampicin.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### *Pregnancy*

There are no systematic data from the use of brotizolam in pregnant or breast-feeding women. Preclinical studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Brotizolam should not be used during pregnancy or lactation.

Infants born to mothers who were taking benzodiazepines over a longer period of time during pregnancy may **have** develop physical dependence **and may be at some risk of developing**. These children **displayed** withdrawal symptoms in the postnatal period.

If, for compelling medical reasons, brotizolam is administered during the late phase of pregnancy or during labour at high doses, effects on the neonate such as respiratory insufficiency, hypothermia, hypotonia and feeding difficulties ("floppy infant syndrome") can be expected.

If brotizolam is prescribed to a woman of child-bearing potential, she should be warned to contact her doctor immediately if she intends to become, or suspects that she is pregnant.

The risk of malformations following administration of therapeutic doses of benzodiazepines to women in the early phase of pregnancy appears to be low, although evidence from some epidemiological studies indicates an increased risk of cleft palate. There have been case reports of malformations and mental retardation in prenatally exposed children following benzodiazepine overdose or intoxication.

### *Lactation*

Brotizolam and its metabolites are excreted into human breast milk. There is therefore a risk of accumulation in the breast-feeding child. Accordingly, breast-feeding should be discontinued or interrupted on repeated administration of brotizolam to the mother.

### *Fertility*

There are no clinical data on the effects of brotizolam on fertility. Preclinical studies do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Even when used in accordance with the prescribing instructions, this product may affect reactions and thus impair the ability to drive and operate machinery. Concurrent use of alcohol and/or medicinal products with CNS depressant activity will potentiate this impairment.

No studies on the effects of Bondormin on the ability to drive and use machines have been performed. However, patients should be advised that they may experience undesirable effects (see section 4.8) such as sedation, amnesia and impaired psychomotor skills during treatment with Bondormin. Psychomotor impairment may increase the risk of falls and road traffic accidents.

Caution should therefore be recommended when driving a vehicle or using machines. If the patient does not get enough sleep, the likelihood of impaired alertness may be increased. If patients experience any of the above-mentioned undesirable effects, they should avoid potentially hazardous tasks such as driving a vehicle or using machines.

## **4.8 Undesirable effects**

Most of the undesirable effects observed to date are related to the medicinal product's pharmacological activity. They occur predominantly at the start of therapy and usually decrease with continued administration.

The risk of dependence (in the form of e.g. a rebound effect, altered mood, anxiety and restlessness) increases with the duration of Bondormin treatment, which should not exceed two weeks.

The following definitions of frequencies are used:

Very common ( $\geq 1/10$ )

Common ( $\geq 1/100$  up to  $< 1/10$ )

Uncommon ( $\geq 1/1.000$  up to  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10.000$  up to  $< 1/1.000$ )

Very rare ( $< 1/10.000$ )

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

Psychiatric disorders	Uncommon	Nightmares, depression, altered mood, anxiety, drug dependence, altered affect, emotional disorder, behavioural changes, agitation, changes in libido
	Rare	Confusion, restlessness
Nervous system disorders	Common	Light-headedness, headache
	Uncommon	Dizziness, sedation, ataxia, anterograde amnesia, dementia*, mental impairment*, impairment of psychomotor skills*

	Rare	Reduced alertness
Eye disorders	Uncommon	Diplopia
Gastrointestinal disorders	Common	Gastrointestinal disturbances
	Uncommon	Dry mouth
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Liver disorders, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Skin reactions
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle weakness
General disorders and administration site conditions	Uncommon	Withdrawal and rebound phenomena, paradoxical reactions, irritability, drowsiness
Investigations	Uncommon	Changes in liver function tests
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon	Road traffic accidents*, falls*

\*) Class effect of benzodiazepines

Brotizolam has a muscle relaxant effect and should therefore be used with caution in the elderly because of the risk of falls.

Abuse of benzodiazepine has been reported.

#### *Withdrawal symptoms*

Withdrawal and rebound phenomena may indicate development of dependence.

Once physical dependence has developed, abrupt discontinuation of treatment will be accompanied by withdrawal symptoms such as headaches, muscle pain, extreme anxiety, tension, restlessness, confusion and irritability.

In severe cases, derealisation, depersonalisation, hyperacusis, numbness and tingling of the extremities, hypersensitivity to light, noise and touch, hallucinations or epileptic seizures may occur (see section 4.4).

#### *Psychological and paradoxical reactions*

Reactions such as restlessness, agitation, irritability, aggressiveness, delusion, rages, vivid nightmares, hallucinations, psychoses and behavioural changes are known to occur when using benzodiazepines and benzodiazepine-like agents. They are more likely to occur in children and the elderly (see section 4.4). Should this occur, use of the medicinal product should be discontinued.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events, **including all cases of dependence and abuse\*\***, should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

## **4.9 Overdose**

As with other benzodiazepines, overdose should not present a threat to life unless combined with other CNS depressants (including alcohol).

In the management of overdose with any medicinal product, it should be borne in mind that multiple agents may have been taken.

### *a) Symptoms*



Overdose of benzodiazepines is usually manifested by various degrees of CNS depression. In mild cases, symptoms include drowsiness, mental confusion and lethargy. In more serious cases, symptoms may include ataxia, hypotonia hypotension, respiratory depression, rarely coma and very rarely death.

#### *b) Management*

Symptomatic measures are the mainstay of treatment.

Following overdose with oral benzodiazepines, vomiting should be induced (within one hour) if the patient is conscious, or gastric lavage undertaken with the airway protected if the patient is unconscious. If there is no advantage in emptying the stomach, activated charcoal should be given to reduce absorption.

Special attention should be paid to respiratory and cardiovascular functions, in an intensive care setting where appropriate.

If necessary, the specific benzodiazepine antagonist flumazenil may be used as an antidote. The Summary of Product Characteristics for flumazenil should be consulted prior to use.

Forced diuresis and haemodialysis are likely to be of limited value in pure brotizolam poisoning in view of the large volume of distribution of the substance and the fact that it is extensively bound to plasma proteins.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Hypnotics and sedatives, benzodiazepines

ATC code: N05C D09

Brotizolam is a thienotriazolodiazepine derivative (hetrazepine), which binds specifically and with high affinity to benzodiazepine receptors in the CNS and which therefore exhibits the characteristic pharmacological properties of benzodiazepines.

It shortens sleep onset time, reduces nocturnal awakenings and increases total sleep time. At the recommended doses, changes in sleep architecture occur; the electroencephalographic measurement (EEG) revealed that the mean duration and percentage of REM sleep were reduced during the first 6 hours of sleep.

In addition to its hypnotic effects, brotizolam demonstrated anxiolytic, sedative and muscle relaxant effects in animal studies.

### **5.2 Pharmacokinetic properties**

#### *Absorption*

Following oral administration, brotizolam is rapidly absorbed from the gastro-intestinal tract. After a single oral dose of 0.25 mg, a mean peak plasma concentration of  $5.5 \pm 0.7$  ng/ml is achieved within  $45 \pm 12$  min. Absorption is an apparent first-order process with a mean half-life of  $14.9 \pm 8.5$  min. Absolute bioavailability following oral administration is about 70%.

#### *Distribution*

Brotizolam is 89 - 95% bound to human plasma proteins and has an apparent distribution half-life of between 7 and 26 min.

The areas under the plasma concentration-time curve (AUC) range from  $31.0 \pm 5.7$  ng·h/ml to  $56.6 \pm 21.3$  ng·h/ml. Brotizolam is well distributed throughout the human body; the mean apparent volume of

distribution is about 0.66 l/kg. In animals, brotizolam crosses the placental barrier and is excreted in the milk.

#### *Biotransformation*

Brotizolam is metabolised in the liver by CYP 3A4-mediated oxidative reactions; hydroxylation at various sites on the molecule (the methyl group and the diazepine ring) is the preferred metabolic pathway.

All the hydroxylated metabolites are virtually completely conjugated with glucuronic and/or sulphuric acid. These metabolites are less active than the parent compounds and it is assumed that they do not contribute to the clinical effect.

#### *Elimination*

Following oral administration of brotizolam, about two-thirds of a dose is excreted renally; the remainder is excreted via the faeces. Less than 1% of the dose is excreted in the urine as the parent compound. The major metabolites of brotizolam,  $\alpha$ -hydroxybrotizolam and 6-hydroxybrotizolam, can be detected in the urine at concentrations of 27% and 7% respectively. Other highly polar metabolites which are presumed to have more than one hydroxyl group, as well as a substance which is less polar than brotizolam, can also be detected in the urine.

The mean elimination half-life of brotizolam from plasma is short and varies between 3 and 8 h in healthy subjects. Brotizolam has been classified as a short-acting benzodiazepine. The mean apparent oral clearance values for brotizolam following an oral dose of 0.25 mg range from 128.36 to 188.37 ml/min. The differences observed can be attributed to the methods of determination used (RIA and GLC). Repeated daily doses of 0.25 mg did not lead to accumulation or to any change in the pharmacokinetics of brotizolam compared to administration of a single dose.

#### *Special patient populations:*

##### *Elderly*

Following oral administration of 0.25 mg, the mean time to peak plasma concentration was slightly higher in elderly patients (mean age 82 years) than in younger subjects (mean age 23 years) (1.7 h vs. 1.1 h). The mean peak concentration in elderly patients after an oral dose of 0.25 mg is about 5.6 ng/ml, which is no different from the concentrations found in studies in young healthy subjects. The elimination half-life following oral administration is significantly longer in elderly patients than in young volunteers (9.1 h vs. 5.0 h;  $P < 0.02$ ). The absolute bioavailability of brotizolam in elderly patients is about 66%. Following continuous administration of a 0.25-mg dose of brotizolam over three weeks, neither accumulation nor faster elimination was observed. The pharmacokinetics of brotizolam are linear up to a dose of 1.5 mg.

##### *Renal impairment*

The pharmacokinetics of brotizolam are essentially the same for all patients with renal impairment irrespective of their creatinine clearance values ( $< 15$  ml/min, 15 - 45 ml/min or 45 - 80 ml/min). The mean plasma elimination half-lives for patients with mild, moderate and severe renal insufficiency were 8.15 h, 6.90 h and 7.6 h, respectively.

##### *Hepatic impairment*

In patients with hepatic cirrhosis, the peak absorption time and peak concentration of brotizolam are similar to those observed in healthy subjects, whilst the protein binding and clearance of unbound brotizolam are lower; the mean elimination half-life in patients with hepatic cirrhosis is 12.8 h (9.4 - 25 h).

##### *Alcohol*

Concurrent alcohol consumption significantly reduces the clearance of brotizolam (1.85 ml/min/kg vs. 2.19 ml/min/kg), increases peak plasma concentrations (5.3 ng/ml vs. 4.3 ng/ml) and prolongs the terminal elimination half-life (5.2 h vs. 4.4 h).

### **5.3 Preclinical safety data**

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and single- and repeated-dose toxicity.

Effects in preclinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure, indicating little relevance to human use.

In embryotoxicity studies carried out in rats at doses up to 30 mg/kg/day and in rabbits at doses up to 9 mg/kg/day, brotizolam did not have any embryotoxic or teratogenic effects. In rats, embryotoxic effects were seen at maternotoxic doses of 250 mg/kg/day and above. Fertility was not impaired at doses up to 10 mg/kg/day. In a study on peri- and postnatal development in rats, sedation and reduced weight gain were seen in the dams and increased mortality was observed in the pups at doses  $\geq$  2.5 mg/kg/day (equivalent to 80 times the MRHD calculated on a body surface area basis (mg/m<sup>2</sup>)).

Results of in-vitro and in-vivo tests did not reveal any evidence of a mutagenic potential for brotizolam. Brotizolam did not show any carcinogenic potential in mice at doses up to 200 mg/kg/day. In the rat study, the NOAEL was 10 mg/kg/day. At 200 mg/kg/day, hyperplastic and neoplastic changes were seen in the thyroid, thymus and uterus, but these were considered species-specific and therefore not relevant to use of the substance in man.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Lactose monohydrate, Starch Corn, Cellulose microcrystalline, Sodium starch glycolate, Magnesium stearate.

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Special precautions for storage**

Store below 25°C.

### **6.4 Nature and contents of containers**

Packs of 10 or 20 tablets in blisters.  
Not all pack sizes may be marketed.

### **6.5 Special precautions for disposal**

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with national requirements.

## **7. REGISTRATION HOLDER**

Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301

**8. REGISTRATION NUMBER**

120 37 26021 12

Revised in April 2023 according to MOHs guidelines.

## עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

### בונדורמין

#### טבליות

#### החומר הפעיל:

כל טבליה מכילה 0.25 מ"ג ברוטיזולם (Brotizolam)

לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6.

ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.

#### קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.

עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. תרופה זו נרשמה לטיפול עבורך. אל תעביר אותה לאחרים **בשום מקרה**. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

#### הקדמה לעלון לצרכן לבנזודיאזפינים

תרופה זו שייכת לקבוצת הבנזודיאזפינים, שלה תכונות מיוחדות המחייבות זהירות רבה בשימוש בה. יש חשיבות רבה במעקב רפואי צמוד עם נטילת תרופה זו. כאשר אתה נוטל תרופה זו הקפד לפנות לרופא לאחר שבועיים, כיוון שהטיפול נועד לתקופות זמן קצרות בלבד. שימוש ממושך בתרופה עלול לגרום לכך שהשפעת התרופה תפחת. שימוש ממושך עלול לגרום לתופעה קשה של תלות, אשר תקשה על החולה להפסיק ליטול את התרופה ולכן יש להפסיק בהדרגה את נטילת התרופה, על פי הוראות הרופא. הפסקת טיפול בלתי מבוקרת עלולה להיות מלווה בתופעות גמילה כגון: מתח, עצבנות, בלבול, רעד, נדודי שינה, כאבי בטן, הקאות, בחילות, זיעה, עוויתות, התכווצויות וכאבי שרירים. ראה 'אם אתה מפסיק את נטילת התרופה' בסעיף 3. לעתים, שימוש ממושך בתרופה עלול לגרום לשינויים בדפוסי התנהגות ומחשבות טורדניות. **במיוחד אצל קשישים** מומלץ להישמר בעת ההליכה, כיון שהתרופה פוגמת בערנות ולעתים בתיאום תנועות הגוף, ועל-כן יש חשש למעידות או נפילות.

נטילת תרופה זו עם תרופות ממשפחת האופיואידים, תרופות אחרות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כולל סמים) או אלכוהול עלולה לגרום לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ומוות.

#### 1. למה מיועדת התרופה?

בונדורמין היא תרופה המיועדת לטיפול בבעיות שינה.

#### קבוצה תרפויטית: בנזודיאזפינים

**התרופה אינה מטפלת בגורם להפרעות השינה.**

#### 2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל, לבנזודיאזפינים אחרים, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכיל התכשיר (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- את בהריון או מניקה.
- אתה סובל מאי ספיקה נשימתית חמורה, תסמונת דום נשימה בשינה (sleep apnea), אי ספיקת כבד חמורה, מיאסתניה גריביס (Myasthenia gravis) שהיא מחלה מתבטאת בחולשת שרירים או אם אתה סובל או סבלת בעבר מתלות בתרופות, סמים **לא חוקיים** או אלכוהול.
- אתה סובל מהרעלת אלכוהול, כדורי שינה, משככי כאבים אופיואידים או תרופות פסיכיאטריות (כגון תרופות אנטיפסיכוטיות, נוגדי דיכאון, ליתיום).
- אין להשתמש בתרופה בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

## אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

### לפני הטיפול בבונדורמין ספר לרופא:

- אם אתה משתמש או השתמשת לרעה בעבר באלכוהול, סמים לא חוקיים ותרופות.
- אם אתה כבר מטופל בבונדורמין.
- אם אתה סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: מערכת הנשימה, הכבד. במקרים כאלה ייתכן והרופא ימליץ על מינון מופחת.
- אם אתה סובל או סבלת בעבר מדיכאון או מחשבות אובדניות.
- אם אתה רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי.

## אזהרות נוספות

- שימוש ממושך עלול לגרום לתלות פיסית ופסיכולוגית! הסיכון לתלות בתרופה עולה בנטילת עם העליה במינון ומשך הטיפול ממושך. לכן הרופא ינחה אותך להשתמש בתרופה לתקופה קצרה ככל האפשר ואף עשוי לקיים פגישות מעקב תקופתיות ניתן לזהות תלות פסיכולוגית כאשר אתה מגיע למצב שאתה לא רוצה להפסיק את השימוש בתרופה. במידה וקיימת תלות פיסית בתרופה, הפסקה פתאומית תלווה בתסמיני גמילה (ראה סעיף 'אם אתה מפסיק את נטילת התרופה'). בנוסף, הסיכון לפתח תלות גבוה יותר במטופלים המשתמשים או השתמשו לרעה בעבר בעלי היסטוריה של תלות בתרופות או אלכוהול (ראה 'אם אתה מפסיק את נטילת התרופה' בסעיף 3).
- אתה עלול לחוות שכחה במהלך הטיפול בתרופה. התופעה בדרך כלל מתרחשת כמה שעות לאחר נטילת התרופה. אנא פנה לרופא אם אתה חווה תופעה זו.
- אם אתה סובל מפסיכודה (מחלה פסיכיאטרית חמורה המשפיעה על ההתנהגות והשליטה עצמית), בבונדורמין אינה מתאימה לך.
- אם אתה סובל מדיכאון חמור או חרדה עם אירועי דיכאון חמור, טיפול בבונדורמין עלול להגדיל את הסיכון לפתח מחשבות על פגיעה עצמית או אובדניות. יש להיוועץ ברופא לפני הטיפול בתרופה. הרופא יבצע מעקב צמוד במהלך הטיפול בבונדורמין. בכל פעם שמחשבות אלו עולות, פנה מיד לרופא או לבית החולים.
- אין להשתמש בתרופה זו לעתים קרובות או תקופה ממושכת מבלי להיוועץ ברופא.
- נטילה יומיומית במשך מספר שבועות עלולה לגרום לירידה ביעילות התכשיר.
- לבונדורמין השפעה מרפה שרירים, אשר עלולה להגדיל את הסיכון לנפילות. יש להשתמש בזהירות בקשישים.

## אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך

- **לרופא או לרוקח.** במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):
- תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון: תרופות להרגעה, לשינה, תרופות נוגדות דיכאון או חרדה, תרופות אנטיפסיכוטיות), תרופות לטיפול באפילפסיה, אנטי-היסטמינים מסוימים, חומרי הרדמה, משככי כאבים נרקוטיים) - שימוש בתרופות אלו במהלך הטיפול בבונדורמין עלול לגרום לדיכוי מוגבר של מערכת העצבים המרכזית.
- אופיואידים (משככי כאבים חזקים, תחליפי סם ותרופות מסוימות לשיעול) - שימוש בו זמני עם בונדורמין מעלה את הסיכון לישנוניות, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ואף מוות. לכן יש לשקול מתן אופיואידים עם בונדורמין רק כאשר אין אפשרויות טיפול אחרות. אם הרופא מנחה אותך לקחת בונדורמין עם אופיואידים, הוא עשוי להגביל את המינון ומשך הטיפול. ספר לרופא אם אתה נוטל תרופות המכילות אופיואידים והיצמד להמלצות הרופא. אם אתה מבחין באחד מן התסמינים, פנה מיד לרופא.
- משככי כאבים חזקים מקבוצת האופיואידים - שימוש בו זמני עם בונדורמין עלול להגביר את תחושת האופוריה ולהאיץ תלות.
- תרופות להרפיית שרירים - בשילוב עם בונדורמין תיתכן עליה בהשפעה המרפה השרירים.
- תרופות לטיפול בסוכרת ולחץ דם גבוה, תרופות גליקוזידים לטיפול בבעיות בלב (כגון דיגוקסין), הורמונים - יש להיזהר בשימוש בתרופות אלה בשילוב עם בונדורמין משום שתיתכן השפעה הדדית.
- התרופות הבאות עלולות לגרום לעליה בהשפעת בונדורמין: תרופות נגד פטריות מקבוצת האזולים (כגון איטרקונאזול, קטוקונאזול), אנטיביוטיקה מקבוצת המקרולידיים (כגון קלריתרומיצין, אריתרומיצין), מעכבי פרטאז (כגון אינדינאביר, נלפיניור, ריטונאביר), סימטידין, תרופות נוספות שעלולות להשפיע על פעולת בונדורמין, אסטמיזול, מדכאי מערכת החיסון (כגון ציקלוספורין, סירולימוס, טקרולימוס), חוסמי תעלות סידן,

תרופות נגד מלריה כגון מפלוקווין והלופנטרין, מידזולאם, פימוזיד, סילדנפיל, תרופות להורדת כולסטרול מקבוצת הסטטינים (כגון אטורבסטטין, לובסטטין, סימבסטטין), סטרואידים (כגון אתניל אסטרוידול), טמוקסיפן, טרפנדין. התרופות הבאות עלולות לגרום לירידה בהשפעת בונדורמין: קרבמזפין, אפאבירנז, St. John's wort (היפריקום), נוראפין, פנוברביטאל, פניטואין, פרימידון, ריפאבוטין, ריפאמפיצין.

#### שימוש בתרופה ומזון:

- יש ליטול את התרופה על קיבה ריקה.
- אין לשתות מיץ אשכוליות בעת הטיפול.

**שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:** אין לשתות ינות או משקאות חריפים בתקופת הטיפול בתרופה. שימוש באלכוהול בעת הטיפול בבונדורמין עלול לגרום בין השאר לסדציה/טשטוש, ישנוניות **ממנום** ופגיעה בריכוז.

#### הריון, הנקה ופוריות:

אין להשתמש בתרופה אם את בהריון או מניקה. תינוקות הנולדים לאמהות שנטלו בבונדורמין במשך תקופה ממושכת במהלך ההריון עלולים לפתח תלות פיסית. ילדים אלה הראו תסמיני גמילה בתקופה שלאחר הלידה. כמו כן, במינונים גבוהים בשלבי הריון מתקדמים ובסמוך ללידה יתכן דיכוי נשימתי בילודים. קיים סיכוי נמוך לפגיעה בהתפתחות העובר בשימוש בבונדורמין בשלבי הריון מוקדמים. אם את בהריון, מתכננת הריון, או חושדת שאת בהריון, יש לפנות לרופא. אין מידע קליני על השפעות התרופה על הפוריות.

#### נהיגה ושימוש במכונות:

תרופה זו עלולה להשפיע על התגובתיות, גם בשימוש בהתאם להוראות הרופא, ובכך לפגוע ביכולת לנהוג ולהפעיל מכונות. השימוש בתרופה עלול לפגוע בערנות, ביכולת הריכוז ותפקוד השרירים (במיוחד כאשר משך השינה אינו מספיק, בשילוב עם תרופות המדכאות **משפיעות על** את מערכת העצבים המרכזית או בשילוב עם **אלכוהול**). במידה ואתה חש בתופעות כגון אלה שפורטו, אין לנהוג או להפעיל מכונות. בכל מקרה יש לנקוט זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות.

**שימוש בילדים ומתבגרים:** תרופה זו אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 (לא נחקרו יעילות ובטיחות בקבוצת אוכלוסיה זו).

**שימוש בקשישים, חולים תשושים, חולים עם בעיות בתפקוד הכבד או חולים עם אי ספיקה נשימתית:** קבוצה זו עלולה להיות רגישה יותר להשפעות התרופה ולכן יש להשתמש בזהירות ובמינון מופחת. בין השפעות התרופה במיוחד בקשישים נכללת עליה בסיכון לנפילות כתוצאה מהרפיית שרירים (ראה 'הקדמה').

#### מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

בונדורמין מכיל לקטוז. אם אתה רגיש ללקטוז יש לידע את הרופא לפני נטילת תרופה זו.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח. המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. **המינון המקובל בדרך כלל הוא:** חצי טבליה עד טבליה אחת (לפי החלטת הרופא), לפני השינה.

#### אין לעבור בשום אופן על המנה המומלצת.

אין מידע בנוגע לכתשיה או לעיסה של הטבליות. יש לבלוע את התרופה עם מים או להמיס בהדרגה מתחת ללשון. יש ליטול את התרופה על קיבה ריקה. ניתן לחצות את הטבליה על פי קו החצייה המסומן. יש להקפיד על שינה של לפחות 7 שעות לאחר נטילת התרופה, על מנת שהתפקוד לאחר היקיצה יהיה תקין (ראה גם סעיף 'נהיגה ושימוש במכונות').

**אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר:** אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לחדר מיון של בית-חולים והבא אריזת התרופה איתך.

תסמיני מינון יתר עשויים לכלול נמנום, בלבול, עייפות. במקרים חמורים עלולים להופיע ליקויים בקואורדינציה, ירידה במתח השרירים, תת לחץ דם, דיכוי נשימתי, קומה (נדיר) ומוות (נדיר מאוד).

**אם אתה מפסיק את נטילת התרופה:** גם אם חל שיפור במצבך אין להפסיק הטיפול בתרופה בצורה פתאומית ללא התייעצות עם הרופא. הוראה זו חשובה במיוחד לתרופה כמו בונדורמין (ראה 'הקדמה').  
- לעיתים לאחר הפסקת התרופה עלולה להיגרם בהתחלה חזרה או החמרה של בעיות השינה וכן במקרים נדירים חוסר מנוחה, שינויים במצב הרוח, חרדה ומתח. הסיכון לכך גבוה יותר בהפסקת טיפול פתאומית או בהורדת מינון פתאומית.

- כמו כן, ייתכנו תופעות גמילה לאחר הפסקה פתאומית של התרופה (במיוחד אם התפתחה תלות בתרופה) כגון: כאבי ראש, כאבי שרירים, חרדה קיצונית, מתח, בעיות שינה, חוסר מנוחה, בלבול, עצבנות. במקרים חמורים תיתכן תפיסת מציאות מוטעית, שינויים באישיות, חוסר תחושה ועקצוץ בידיים וברגליים, רגישות יתר לאור, רעש ומגע; הזיות, התקפים אפילפטיים. תופעות אלה עלולות לקרות גם מספר ימים לאחר הפסקת התרופה. **אנא היועץ ברופא אם אתה חווה את תופעות הגמילה הללו.**

**לפיכך, הרופא יוריד בהדרגה את מינון התרופה בסיום הטיפול. הירידה בהדרגה תותאם למטופל באופן אישי משום שהיא תלויה במספר גורמים (למשל משך הטיפול והמנה היומית). אנא היועץ ברופא כיצד להוריד את המינון.**

**אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.  
אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היועץ ברופא או ברוקח.**

#### **4. תופעות לוואי**

כמו בכל תרופה, השימוש בבונדורמין עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. בהופיע תופעת לוואי או אם תופעות הלוואי אינן חולפות או שהן מטרידות או שהן מחמירות, יש להתייעץ עם הרופא. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

#### **יש לפנות מיד לרופא בהופיע תופעות הלוואי הבאות:**

תגובות פרדוקסאליות כגון: חוסר מנוחה, אי שקט, עצבנות, זעם, תוקפנות, הגברת נדודי השינה, סיוטים, הזיות, פסיכוזות, שינויים בדפוסי ההתנהגות הכוללים התנהגות בלתי הולמת, בלבול ותזזיתיות (דליריום) (תופעות לוואי לא שכיחות). **תגובות אלה עלולות להתרחש במהלך הטיפול בבנזודיאזפינים ובמיוחד בקשישים.**

#### **תופעות לוואי נוספות:**

**תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):** כאב ראש, תחושת סחרור, הפרעות במערכת העיכול. **תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000):** סיוטים, דיכאון, שינויים במצב הרוח, חרדה, תלות בתרופה, הפרעות רגשיות, שינויים התנהגותיים, אי שקט, שינויים בחשק המיני, סחרחורת, סדציה (טשטוש, עייפות), חוסר קואורדינציה וליקוי בתיאום תנועות הגוף (אטקסיה), הפרעות זיכרון, שיטיון (דמנציה), ליקויים מנטאליים ופסיכו-מוטוריים, הפרעות בראיה (כגון ראייה כפולה), הפרעות בכבד (כולל צהבת ושינויים בערכים בבדיקות לתפקודי כבד), יובש בפה, תגובות עוריות, חולשת שרירים, תופעות גמילה וחזרה או החמרה של בעיות השינה לאחר הפסקת התרופה, נמנום (במשך היום), עצבנות, עליה בסיכון לתאונות ונפילות. **תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000):** בלבול, חוסר מנוחה, ירידה בערנות ובדריכות. אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עלייך להתייעץ עם הרופא.

- **תופעות הלוואי הבאות עלולות להופיע, במיוחד בתחילת הטיפול: נמנום ביום שלמחרת, קהות רגשית, ירידה בערנות ובדריכות, בלבול, עייפות, סחרחורת, כאב ראש, חולשת שרירים, חוסר קואורדינציה וליקוי בתיאום תנועות הגוף (אטקסיה), הפרעות בראיה (ראיה כפולה). תסמינים אלו בדרך כלל פוחתים במהלך הטיפול.**
- **בשל ההשפעה המרפה שריר של בונדורמין, נדרשת זהירות, במיוחד בקשישים (סיכון לנפילה).**
- **דיווחו מקרים בהם נעשה שימוש לרעה בבנזודיאזפינים.**
- **תסמיני גמילה- במהלך הטיפול עלולה להתפתח תלות פיזית ופסיכולוגית. הפסקה פתאומית של הטיפול עלולה לגרום לתסמינים מסוימים (ראה 'אם אתה מפסיק את נטילת התרופה' בסעיף 3).**
- **יתכן ודיכאון שקדם לטיפול בבונדורמין יתגלה במהלך הטיפול.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il/>



## 5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל-25°C.

## 6. מידע נוסף

**נוסף על החומר הפעיל, הטבליות מכילות גם את המרכיבים הבאים:**

Lactose, corn starch, cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate, magnesium stearate

כל טבליה מכילה כ-82 מ"ג לקטוז.

## כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?

טבליות עגולות לבנות עם קו חציה, באריזת מגשיות של 10 או 20 טבליות בקופסה. ייתכן שלא כל גדלי האריזות משווקים.

**בעל הרישום:** מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

**מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:** 12 120 37 26021

עלון זה נערך באפריל 2023 בהתאם להוראות משרד הבריאות.

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.

009008-ו