

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CALMDAY 5 mg omhulde tablet
CALMDAY 10 mg omhulde tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CALMDAY 5 mg omhulde tablet: Nordazepam 5,0 mg.

CALMDAY 10 mg omhulde tablet: Nordazepam 10,0 mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 "Lijst van de hulpstoffen".

3. FARMACEUTISCHE VORM

CALMDAY 5 mg: oranje tabletten.

CALMDAY 10 mg: blauwe tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Angststoestanden, waarvoor een geneesmiddel noodzakelijk is.

Benzodiazepinen zijn alleen aangewezen in geval van ernstige stoornissen die bij de patiënt een extreme angst veroorzaken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Calmday bestaat onder twee sterkten: 5 mg (oranje tabletten) en 10 mg (blauwe tabletten).

Volwassenen: Calmday wordt in één keer ingenomen, 's avonds, 1 uur voor het slapengaan:

Beginndosis per dag	Onderhoudsdosis per dag	Maximale dosis per dag
5 mg (= 1 oranje tablet)	5 à 15 mg, Naargelang de persoon	20 mg (= 4 oranje tabletten of 2 blauwe tabletten)

De dosering moet progressief ingesteld worden rekening houdend met het verband tussen de angst en het verschijnen van sedatieve effecten terwijl men gebruik maakt van de laagste dosis. Men begint de behandeling steeds met de laagste dosering, namelijk 5 mg per dag. Indien deze dosis onvoldoende is mag men deze verdubbelen (10 mg, wat overeenkomt met twee oranje tabletten van 5 mg ofwel één blauwe tablet van 10 mg). Uitzonderlijk hebben sommige patiënten tot 15 mg per dag nodig.

De maximale dosis niet overschrijden. In het begin van de behandeling dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd teneinde zonodig de dosis of de toedieningsfrequentie te kunnen verminderen om overdosering door accumulatie te voorkomen.

In het bijzonder bij bejaarden en bij patiënten met leveraandoeningen en/of nierinsufficiëntie, moeten dosering en toedieningsfrequentie verminderd worden. Toediening aan kinderen is af te raden.

In de meerderheid van de gevallen beantwoordt de toediening van benzodiazepinen aan een incidentele of voorbijgaande behoefte. Ze dient dus van korte duur te zijn (niet langer dan 8 tot 12 weken).

Langdurig gebruik van benzodiazepinen is soms noodzakelijk maar vergt voor ieder individueel geval een periodieke herbeoordeling door de arts m.b.t. het nut van inname. Wanneer men na langdurig gebruik de behandeling wil onderbreken, is het raadzaam de dosering en toedieningswijze geleidelijk te verlagen om ontweningsverschijnselen te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor één van de andere bestanddelen van Calmday
- Glaucoom
- Myasthenia gravis
- Ernstige chronische ademhalingsinsufficiëntie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Porfyrie
- Syndroom van slaapapnee
- Kinderen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Tolerantie: na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan een vermindering van de hypnotische effecten van benzodiazepinen ontstaan.
- Afhankelijkheid: het gebruik van benzodiazepinen kan tot fysieke en psychische afhankelijkheid leiden. Het gevaar voor afhankelijkheid neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling en meer in het bijzonder bij patiënten met antecedenten van misbruik van alcohol en geneesmiddelen. In geval van fysieke afhankelijkheid zal het plotse stopzetten gepaard gaan met dervingssymptomen die kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, vermoeidheid, verwardheid en irriteerbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen verschijnen: delirium, persoonlijkheidsstoornissen, hyperacusis, gevoelloosheid en tinteling van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, voor geluid en fysiek contact, hallucinaties en aanvallen van epilepsie. De derving kan een rebound-effect van slapeloosheid en angst veroorzaken (tijdelijk syndroom) dat gepaard kan gaan met andere reacties zoals een wijziging van de stemming, angst of stoornissen van de slaap en ongerustheid. Gezien dit rebound-effect zich frequenter voordoet in geval van plots stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verminderen.
- De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie Dosering en wijze van toediening). Zij dient afhankelijk te zijn van de indicatie maar mag niet langer zijn dan 8 tot 12 weken. Op het einde van de behandeling moet een progressieve vermindering van de dosis voorzien worden. Na deze periode is een herevaluatie van de toestand noodzakelijk.
De patiënt moet geïnformeerd worden over de beperkte duur van de behandeling en de geleidelijke vermindering van de dosis. Bovendien is het belangrijk de patiënt te waarschuwen voor het mogelijkheid optreden van een rebound-effect teneinde de angst te verminderen als dergelijke symptomen zich bij de onderbreking van de behandeling zouden voordoen. Als benzodiazepinen op lange termijn worden gebruikt, is het belangrijk dat de patiënt gewaarschuwd wordt voor een substitutie door een benzodiazepine met korte werkingsduur aangezien dit tot dervingssymptomen kan leiden.
- Amnesie: om het gevaar voor anterograde amnesie te verminderen, gekend bij gebruik van benzodiazepinen, en die meestal enkele uren na de inname ervan optreedt, dient men ervoor te zorgen dat de inname van Calmday gevolgd wordt door een ononderbroken slaap van 7 tot 8 uur (zie ook "Bijwerkingen").
- Psychiatrische of paradoxale reactie: reacties zoals agitatie, irriteerbaarheid, agressiviteit, verwardheid, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen of gedragsstoornissen kunnen zich voordoen bij gebruik van benzodiazepinen, vooral bij bejaarde personen en bij kinderen. In dat geval de behandeling stoppen.
- Specifieke groep van patiënten:
- In geval van toediening aan kinderen moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn. Het verdient aanbeveling Calmday niet toe te dienen aan kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik van Calmday bij kinderen jonger dan 6 jaar is beperkt tot zeldzame specifieke indicaties, na een beslissing en onder toezicht van een specialist (neuropediater, psychiater).

- Bejaarde personen en patiënten met leverstoornissen en/of nierinsufficiëntie moeten van nabij worden gevolgd: de posologie en de toedieningsfrequentie moeten verminderd worden (zie Dosering en wijze van toediening).
- Bij toediening aan patiënten met chronische ademhalingsstoornissen dient rekening te worden gehouden met het gevaar voor ademhalingsdepressie door het verminderen van de dosissen.
- Bij behandeling op lange termijn dient in het bijzonder de leverfunctie en de leukocytose te worden gevolgd. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moeten benzodiazepinen vermeden worden aangezien zij een encefalopathie kunnen uitlokken.
- Voorzichtigheid is vereist tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Benzodiazepinen worden niet aanbevolen als eerste lijnsbehandeling van een psychotische aandoening.
- Het gebruik van anxiolytica alleen wordt niet aanbevolen bij patiënten met een depressieve neiging (gevaar voor zelfmoord).
- Benzodiazepinen potentiëren de effecten van alcohol en van stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van misbruik van alcohol en geneesmiddelen.
- CALMDAY 5 mg tabletten bevat een azokleurstof (E 110), die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiëring van de sedatieve effecten in geval van combinatie met andere stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken: alcohol, barbituraten, antidepressiva, sedatieve antihistaminica, anaesthetica, anxiolytica, neuroleptica, morfinederivaten, clonidine.

- De effecten van neuromusculaire depressoren (curariserende en spierontspannende middelen) en benzodiazepinen worden gecumuleerd.

De absorptie van benzodiazepines wordt beïnvloed door:

- bepaalde inhibitoren van de maagzuursecretie: cimetidine en omeprazol vertragen de eliminatie van nordazepam; cisapride kan tijdelijk de sedatieve effecten van benzodiazepinen versterken als gevolg van een snellere resorptie.
 - sommige antiretrovirale middelen (gebruikt bij HIV-infecties, zoals atazanavir, ritonavir) en sommige anti-mycotica (ketoconazol, voriconazol, fluconazol) beïnvloeden de farmacokinetiek van diazepam.
- De kans op ontwikkeling van een psychose lijkt groter te worden indien het geneesmiddel wordt gecombineerd met valproïnezuur.
 - Theofylline is een antagonist van de farmacologische effecten van benzodiazepinen.
- Andere, minder belangrijke wisselwerkingen zijn:
- inhibitie van het metabolisme van nordazepam door disulfiram, isoniazide, fenytoïne, sommige bètablokkers (propranolol, metoprolol), en orale contraceptiva.
 - activering van het metabolisme van nordazepam door rifampicine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Bij benzodiazepines werd foeto-placentaire passage aangetoond.

Voor bepaalde benzodiazepinen werd een teratogeen effect gemeld, al werd dit niet bevestigd door epidemiologische onderzoeken. Het lijkt dan ook aangewezen om deze stoffen niet voor te schrijven tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. Gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap is het beter geen hoge doses voor te schrijven, aangezien dit zou kunnen leiden tot hypotonie, hypothermie, ademnood of een ontwenningssyndroom bij het pasgeboren kind.

Borstvoeding: Van benzodiazepinen werd aangetoond dat ze in de moedermelk worden opgenomen. Het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens de borstvoedingsperiode wordt niet aanbevolen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

De patiënt moet zich ervan bewust zijn dat gebruik van dit geneesmiddel kan leiden tot slaperigheid overdag en verminderde reflexen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn kenmerkend voor benzodiazepinen; een aanpassing van de posologie kan hier vaak aan verhelpen.

Frequenties: — Zeer vaak: > 10 %. — Vaak: tussen 1 en 10 %. — Soms: tussen 0,1 en 1 %. — Zelden: tussen 0,01 en 0,1 %. — Zeer zelden (met inbegrip van geïsoleerde gevallen): minder dan 0,01 %.

Zenuwstelselaandoeningen: — Vaak: slaperigheid overdag, vermoeidheid. — Soms: vermindering van de reflexen overdag na gebruik van het geneesmiddel, vermindering van de waakzaamheid. — Zelden: vertigo, hoofdpijn, gewaarwording van dronkenschap, mentale verwarring, depressie, emotionele onverschilligheid. — Zeer zelden: anterograde amnesie die kan worden waargenomen bij therapeutische dosissen; dit gevaar neemt toe met de dosis; amnestische effecten kunnen gepaard gaan met een onaangepast gedrag (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). — Mogelijkheid van paradoxale reacties (verergering van insomnia, angst, agitatie, agressiviteit, toename van epileptische aanvallen). Deze reacties zijn meer waarschijnlijk bij kinderen en bij bejaarde personen. — Stoornissen van de persoonlijkheid, depressie en zeldzame gevallen van paranoia. — Ataxie.

Maagdarmstelselaandoeningen: Soms: nausea, braken.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Zelden: toename van de eetlust.

Huid- en onderhuidaandoeningen: Soms: dermatologische reacties.

Oogaandoeningen: Soms: diplopie en gezichtsstoornissen.

Stoornissen van de bloedcirculatie: Zelden: gevallen van agranulocytose, hypotensie bij hoge dosissen.

Lever- en galaandoeningen: Zelden: gevallen van cholestase met icterus.

Stoornissen van de geslachtsorganen en van de borsten: Zelden: seksuele stoornissen, menstruatie stoornissen en ovulatiestoornissen. — Zeer zelden: gynaecomastie.

Stoornissen van het locomotorische systeem: Zelden: spierzwakte.

Ademhalingsstoornissen: Zelden: ademhalingsonderdrukking bij hoge dosissen.

Cardiovasculaire stoornissen : hypotensie, circulatiedepressie, hartritmestoornissen

In zeer zeldzame gevallen : hartstilstand

Stoornissen van het urinair stelsel : incontinentie, urineretentie.

Misbruik en afhankelijkheid.

- Gebruik op lange termijn bevordert het ontstaan van psychische afhankelijkheid.

- Dervingssyndroom bij plots stoppen van een behandeling met hoge dosis: agitatie, nausea, diarree, verlies van eetlust, zwakte, vermoeidheid, coördinatiestoornissen, depressie, geïrriteerdheid en angst. In ernstige gevallen kunnen delirium en convulsies optreden. Een dervingssyndroom kan zich ook voordoen na gebruik van een lage dosis in het kader van een klassiek therapeutisch schema.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering is zelden dodelijk wanneer een benzodiazepine alleen wordt ingenomen. Dit risico wordt echter vergroot door gelijktijdig gebruik van sedativa of alcohol. Therapeutische doses kunnen de ademhalingsfunctie verslechteren bij patiënten die aan chronische obstructieve respiratoire aandoeningen lijden.

Symptomatologie: Depressie van het C.Z.S.: slaperigheid, ataxie of matig coma al naargelang de ingenomen dosis. In geval van associatie met andere geneesmiddelen of alcohol: diep coma, hypotensie, ademhalingsdepressie, hypothermie.

Behandeling: Symptomatisch, in een gespecialiseerde instelling; maagspoeling, die kan vervangen worden door, of gecombineerd worden met de toediening van actieve kool; indien noodzakelijk beademing.

Flumazenil is aangewezen in geval van ernstige intoxicatie met coma of ademhalingsinsufficiëntie, maar moet met voorzichtigheid worden gebruikt: het is gecontra-indiceerd in geval van gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva, in geval van gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die convulsies kunnen veroorzaken, in geval van afwijkingen in het ECG zoals een verlenging van het QRS-complex interval of van het QT-interval (wat wijst op een gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepine-derivaten. ATC-Code: N05BA16.

Groep van benzodiazepinen die anxiolytische, hypnosedatieve, spierontspannende en anticonvulsieve eigenschappen bezitten.

Hecht zich aan de receptoren die specifiek zijn voor benzodiazepinen, gekoppeld aan GABA receptoren. GABA is een mediator van de farmacodynamische activiteit van benzodiazepinen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen.

Nordazepam bereikt een maximale plasmaconcentratie per os na 0,5 tot 2 uur. De plasmahalfwaardetijd bedraagt bij gezonde personen $54,7 \pm 17,7$ uur. Binding met plasmaproteïnen: ± 90 %. De metabolisering gebeurt in de lever en de met glucuronzuur geconjugeerde metabolieten worden via de urine uitgescheiden.

Kinderen zijn bijzonder gevoelig voor de effecten van benzodiazepinen op het centraal zenuwstelsel; omdat hun stofwisselingspatroon nog niet volledig ontwikkeld is, kan de omzetting in niet-actieve metabolieten niet of in mindere mate plaatsvinden.

Bij bejaarde personen evenals bij personen met leverinsufficiëntie is de totale klaring verminderd, leidend tot een verlenging van de halfwaardetijd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van de hulpstoffen

CALMDAY 5 mg:

Maïszetmeel — Lactose — Talk — Saccharose — Povidone K30 — Arabische gom — Carnaubawas — Witte was — Kleurstof E 110 — Magnesiumstearaat.

CALMDAY 10 mg:

Maïszetmeel — Lactose — Talk — Saccharose — Povidone K30 — Arabische gom — Carnaubawas — Witte was — Kleurstof E 132 — Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

CALMDAY 5 mg: 5 jaar

CALMDAY 10 mg: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15° - 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

CALMDAY wordt in blisterverpakkingen verpakt.

CALMDAY 5 mg: verpakking met 30 en 60 (oranje) omhulde tabletten

CALMDAY 10 mg: verpakking met 30 en 60 (blauwe) omhulde tabletten. (Hospitaalverpakking met 300 tabletten)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Will-Pharma, Rue du Manil 80, B-1301 Wavre .

Inlichtingen - Briefwisseling: Rue du Manil 80, B-1301 Wavre.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CALMDAY 5 mg omhulde tabletten: BE109925

CALMDAY 10 mg omhulde tabletten: BE109907

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste vergunning: maart 1978.

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 25.10.2004.

10. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST/GOEDKEURING VAN DE SKP

A. Datum van de laatste herziening van de SKP: 04/2016.

B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 01/2019