

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Reapam 10, tabletten 10 mg

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per tablet 10 mg prazepam.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 93,73 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte ronde tabletten met breukgleuf.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning.

Benzodiazepinen dienen slechts gebruikt te worden als de aandoening ernstig is, invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Algemeen

De patiënt moet tijdens het begin van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om zo nodig door verlaging van de dosering of vermindering van de toedieningsfrequentie overdosering door cumulatie te voorkomen.

##### Gebruikelijke dosering

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet regelmatig opnieuw worden onderzocht om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. De totale behandelingsduur dient niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen. In bepaalde situaties kan een verlenging van de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt door een specialist.

De gebruikelijke dagdosis is 30 mg. De dosering kan geleidelijk aangepast worden tot minimaal 10 of maximaal 60 mg per dag afhankelijk van de reactie van de patiënt.

*Dosering bij nierinsufficiëntie*

Patiënten met nierfunctiestoornissen wordt geadviseerd te beginnen met 10 tot 15 mg per dag.

*Dosering bij leverinsufficiëntie*

Patiënten met leverfunctiestoornissen wordt geadviseerd te beginnen met 10 tot 15 mg per dag.

*Dosering bij chronische respiratoire insufficiëntie*

Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt geadviseerd te beginnen met 10 tot 15 mg per dag.

*Dosering bij ouderen*

Ouderen wordt geadviseerd te beginnen met 10 tot 15 mg per dag (zie rubriek 4.4).

*Pediatrische patiënten*

Veiligheid en werkzaamheid bij kinderen tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

**4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- myasthenia gravis
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- ernstige leverinsufficiëntie
- slaap apnoe syndroom

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**Risico's van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Reapam en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Reapam alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn.

Indien besloten wordt om Reapam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het anxiolytisch effect van prazepam verminderen.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepinen en op benzodiazepine-achtige stoffen kan leiden tot lichamelijke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; het gevaar is ook groter voor patiënten met alcohol- en drugsmisbruik in de anamnese of bij patiënten met duidelijke persoonlijkheidsstoornissen. Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen en dit kan al optreden na een week therapie. Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijn, extreme angst, spanning, depressie, slapeloosheid, rusteloosheid, verwarring, prikkelbaarheid, zweten, rebound fenomeen, dysforie, duizeligheid, derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid/tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact/perceptuele veranderingen, onvrijwillige bewegingen, misselijkheid, overgeven, diarree, verlies van eetlust, hallucinaties/delirium, convulsies/epileptische aanvallen, tremor,

buikkrampen, spierpijn, agitatie, palpitations, tachycardie, paniekaanvallen, vertigo, hyperreflexie, korte termijn geheugenverlies, en hyperthermie. Convulsies/epileptische aanvallen kunnen vaker voorkomen bij patiënten met reeds bestaande epileptische stoornissen of die andere medicatie gebruiken die de drempel voor convulsies verlagen, zoals antidepressiva.

#### Rebound slapeloosheid en spanning

Bij het staken van een behandeling met een benzodiazepine kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met een benzodiazepine of een vergelijkbare stof, in verhevigde vorm terugkomen. Het syndroom kan met andere reacties gepaard gaan, inclusief stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk aan te verminderen.

#### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening), maar mag bij de behandeling van pathologische angst en spanning niet langer zijn dan 8-12 weken, inclusief het proces van geleidelijk verminderen. Overschrijding van deze periode dient alleen plaats te vinden na reëvaluatie van de situatie. Langdurig continu gebruik van prazepam wordt niet aangeraden.

Het kan nuttig zijn de patiënt aan het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk aan zal worden verminderd. Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid tot het optreden van een rebound fenomeen om ongerustheid over het voorkomen van dergelijke symptomen tijdens het verminderen van de therapie tot een minimum te beperken.

Bij het overzetten op een benzodiazepine met een kortdurende werking kunnen zich onttrekkingsverschijnselen voordoen.

Er zijn aanwijzingen dat, in geval van een benzodiazepine met een korte werkingsduur, ontwenningverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval, in het bijzonder bij hoge doseringen.

Prazepam is een middel waarbij een risico op misbruik bestaat, in het bijzonder bij patiënten met een geschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik.

#### Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt meestal enkele uren nadat het product is ingenomen. Om het risico hierop te verkleinen dienen patiënten er zeker van te zijn dat zij 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie ook rubriek 4.8 Bijwerkingen). Het risico op anterograde amnesie neemt toe bij hogere doseringen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag.

#### Psychiatrische en paradoxale reacties

Het is bekend dat paradoxale reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen. Als dit het geval is, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden beëindigd.

De kans op deze effecten is groter bij kinderen en ouderen.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aangeraden voor de primaire behandeling van psychosen.

Reeds bestaande depressie kan manifest worden of verergeren gedurende het gebruik van een benzodiazepine of benzodiazepine-achtige stoffen, zoals prazepam. Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt als enige behandeling van depressie of angst die met depressies gepaard gaat. Suïcide kan hierdoor bij dergelijke patiënten uitgelokt worden.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met de grootste voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met alcohol- of drugsgebruik in de anamnese.

#### Toepassing bij speciale patiëntengroepen

Ouderen en patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen dienen bij voorkeur te worden behandeld met benzodiazepinen met een korte tot middellange eliminatiehalfwaardetijd en bovendien met een lagere dan de gebruikelijke dosering (zie rubriek 4.2).

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie aangezien ze het optreden van encefalopathie (aandoening van de hersenen gekenmerkt door b.v. stuipen en bewustzijnsverlaging) kunnen versnellen.

Dezelfde voorzorg is van toepassing bij patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie met hypercapnie wegens de kans op ademhalingsdepressie, vooral 's nachts.

#### Pediatrische patiënten

Benzodiazepinen dienen niet bij kinderen tot 18 jaar te worden toegepast zonder dat de noodzaak daartoe zeer zorgvuldig is nagegaan; de behandelingsduur moet tot het uiterste worden beperkt.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De sedatieve werking van prazepam wordt versterkt in combinatie met alcohol en psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en anaesthetica.

Bij narcotische analgetica kan echter ook een versterking van euforie optreden, die kan leiden tot toegenomen psychische afhankelijkheid.

#### Opioiden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Reapam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en duur van de gelijktijdige behandeling moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De werking van Reapam, dat voor haar metabolisering afhankelijk is van bepaalde leverenzymen (met name cytochroom P-450), wordt versterkt door farmaca die deze enzymen remmen, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva.

CYP3A4 remmers kunnen het metabolisme van langdurig werkzame benzodiazepinen als prazepam remmen en de kans op toxiciteit doen toenemen.

Orale contraceptiva kunnen de effecten van prazepam doen toenemen aangezien orale contraceptiva het oxidatieve metabolisme remmen, waardoor serumconcentraties toenemen van gelijktijdig toegediende benzodiazepinen die oxidatie ondergaan. Bij patiënten die orale contraceptiva gebruiken dient gelet te worden op signalen van toegenomen werking van prazepam.

Benzodiazepinen dienen voorzichtig te worden gecombineerd met clozapine omdat ze een additioneel centraal zenuwstelsel (CZS)-onderdrukkend effect hebben. Ernstige verwarring, hypotensie en ademhalingsdepressie zijn een enkele keer waargenomen bij patiënten die gelijktijdig of na het gebruik benzodiazepinen clozapine kregen toegediend. Bij patiënten die gelijktijdig clozapine gebruiken dient de aanvangsdosis van de benzodiazepine de helft van de gebruikelijke aanvangsdosis te bedragen, totdat bekend is hoe de patiënt erop reageert.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van prazepam en vergelijkbare benzodiazepinen tijdens zwangerschap. Wanneer prazepam laat in de zwangerschap wordt toegediend, kan tengevolge van de farmacologische werking van de stof bij het pasgeboren kind hypotonie, ademhalingsdepressie en hypothermie optreden ("Floppy Infant Syndrome"). Bij langdurig gebruik kunnen bij het kind onthoudingsverschijnselen optreden. Studies in dieren vertonen reproductietoxiciteit (zie sectie 5.3). Reapam mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met prazepam noodzakelijk maakt.

##### Borstvoeding

Demethyldiazepam, een actieve metaboliet van prazepam, is aangetoond in moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van prazepam wordt daarom ontraden.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over effecten op de vruchtbaarheid in de mens. In dierstudies werden bij doseringen ver boven de humane dosis nadelige effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3.).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het reactievermogen (rijvaardigheid, bedienen van machines) en het vermogen tot beoordelen (goed waarnemen, nemen van juiste beslissingen) kan nadelig worden beïnvloed (zie rubriek 4.4).

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen, gerangschikt naar klasse en frequentie.

De frequentie is onbekend, tenzij deze is vermeld volgens onderstaande classificatie:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

##### *Psychische stoornissen*

Vaak: verwardheid, levendige dromen, afvlakking van het gevoel

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: sedatie

Vaak: duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, ataxie, hoofdpijn, tremor, spraakstoornissen, prikkelbaarheid, slaperigheid, verminderde waakzaamheid, hyperactiviteit

Zelden: syncope

*Oogaandoeningen*

Vaak: wazig zien

*Hartaandoeningen*

Vaak: palpitaties

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: droge mond, gestimuleerde eetlust, slikstoornissen, diverse maagdarmklachten zoals constipatie, diarree, misselijkheid en braken

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: diaforese, voorbijgaande huiduitslag

Zelden: pruritus

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Vaak: gewrichtspijnen

Zelden: zwelling van de voeten

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Soms: dysurie

Zelden: polyurie, incontinentie

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Zelden: verminderd libido

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer vaak: vermoeidheid

Vaak: asthenie

*Onderzoeken*

Zeer zelden: voorbijgaande en reversibele afwijkingen in leverfunctietests, verlaagde bloeddruk, gewichtstoename

Tijdens gebruik van benzodiazepinen kan diplopie optreden, met name aan het begin van de therapie. Deze verdwijnt gewoonlijk na herhaaldelijk gebruik.

*Amnesie*

Tijdens de behandeling kan bij therapeutische doseringen anterograde amnesie optreden. Hoe hoger de dosering, hoe eerder dit verschijnsel kan optreden. De amnesie kan samengaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

*Depressie*

Door het gebruik van benzodiazepinen kan een reeds aanwezige depressie manifest worden.

*Psychiatrische en paradoxale reacties*

Rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden tijdens gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen. Bovenvermelde reacties komen eerder voor bij kinderen en bejaarden.

*Afhankelijkheid*

Het gebruik van dit geneesmiddel (zelfs bij de voorgeschreven doseringen) kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke afhankelijkheid.

Bij het stopzetten van het gebruik kunnen onthoudingsverschijnselen of “rebound”-verschijnselen optreden (zie rubriek 4.4).

Psychische afhankelijkheid kan voorkomen. Misbruik is gemeld.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Hoewel een overdosis over het algemeen niet levensbedreigend is, zal men steeds aan de mogelijkheid moeten denken dat er verscheidene agentia kunnen zijn ingenomen, waaronder alcohol en barbituraten. De behandeling dient hierop te worden afgestemd.

Een overdosering van benzodiazepine manifesteert zich doorgaans door een demping, in verschillende gradaties, van de activiteit van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma.

In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie. De symptomen voor ernstigere gevallen zijn ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Na een overdosering dient braken opgewekt te worden (binnen één uur) als de patiënt bij bewustzijn is of dient maagspoeling toegepast te worden met bescherming van de luchtwegen als de patiënt niet bij bewustzijn is. Als het niet zinvol is om de maag te ledigen, dient actieve kool gegeven te worden om de absorptie te verminderen. Op de intensive care dient zorgvuldig gelet te worden op respiratoire en cardiovasculaire functies. Wanneer bekend is dat een zeer grote hoeveelheid is ingenomen, kan dit ook na lange tijd nog effect hebben. Geforceerde diurese of hemodialyse heeft weinig nut.

De behandeling bij het optreden van coma is hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals asfyxie door het achteruitzakken van de tong of aspiratie van de maaginhoud dienen te worden voorkomen.

Intraveneuze vloeistofoediening is nuttig om uitdroging te vermijden.

Vooraf bij de combinatie met andere sedativa is ondersteuning van vitale functies, vooral van de ademhaling, van belang. Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepine derivaten, ATC code: N05B A11.

Prazepam, het werkzame bestanddeel van Reapam, is een benzodiazepinederivaat met anxiolytische, spierverslappende, sederende en hypnotische eigenschappen. Het exacte werkingsmechanisme van de benzodiazepinen is nog niet volledig opgehelderd. Ze blijken hun activiteit via verschillende mechanismen uit te oefenen. De benzodiazepinen oefenen hun effecten waarschijnlijk uit door binding aan specifieke receptoren op verschillende plaatsen in het centrale zenuwstelsel. Hierbij versterken ze de synaptische of presynaptische remming die door tussenkomst van gamma-aminoboterzuur tot stand wordt gebracht of oefenen ze een rechtstreekse invloed uit op de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het opwekken van de actiepotentialen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Prazepam wordt langzaam opgenomen in het lichaam, waarbij piekplasmawaarden na 6 uur worden bereikt.

### Distributie

Het verdelingsvolume van prazepam en desmethyldiazepam zijn respectievelijk ongeveer 14,5 l/kg en 1,43 l/kg.

Ongeveer 97% van het geneesmiddel in de circulatie is gebonden aan plasma-eiwit.

### Biotransformatie

Het geneesmiddel wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd, waarbij als voornaamste metaboliet desmethyldiazepam wordt gevormd. Deze metaboliet heeft een plasmahalfwaardetijd van 42 - 120 uur (gemiddeld 70 uur).

Steady-state plasmawaarden worden na 10 dagen bereikt. De werking van Reapam kan langdurig aanhouden.

### Eliminatie

De uitscheiding van prazepam geschiedt voornamelijk in de vorm van metabolieten in de urine.

Slechts kleine hoeveelheden van prazepam worden onveranderd uitgescheiden in de urine. 7% van de dosis wordt binnen 48 uur uitgescheiden in de faeces.

### Farmacokinetiek bij specifieke patiëntengroepen

#### *Ouderen*

Het farmacokinetische profiel bij ouderen wijkt niet significant af van dat bij volwassenen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Carcinogenese, mutagenese, verminderde vruchtbaarheid

Niet-klinische gegevens duiden niet op een specifiek risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Toediening van prazepam tijdens zwangerschap leidde bij konijnen tot abortussen bij >25 mg/kg en bij ratten tot overlijden van het moederdier en overlijden en misvormingen van de foetussen bij >1000 mg/kg. De teratogene effecten bij ratten en abortussen bij konijnen traden op bij respectievelijk het 162-voudige en het 8-voudige van de menselijke dosering op basis van het lichaamsoppervlak.

Toegenomen voorkomen van gespleten gehemelte in muizen en vertraagde neurale gedragsontwikkeling en postnatale schade bij ratten zijn waargenomen na blootstelling aan een verwant benzodiazepine.

Bij ratten was sprake van vermindering van mannelijke vruchtbaarheid bij het gebruik van 1000 mg/kg prazepam, mogelijk vanwege een vertraagde spermatogenese. Er is eveneens een vermindering van vrouwelijke vruchtbaarheid en paring waargenomen bij ratten bij > 80 mg/kg.

Tijdens een prenataal en postnataal onderzoek bij ratten bleek de toediening van prazepam bij >25 mg/kg te leiden tot een hogere mortaliteit onder nakomelingen.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**



**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E460), maïszetmeel, magnesiumstearaat (E470b) en siliciumdioxide (E551).

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet bekend.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 30 of 90 tabletten in PVC/Aluminium doordrukstrips.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer bv  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle a/d IJssel

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Reapam 10

RVG 06994

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

22 januari 1975

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 30 april 2018