

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml, oplossing voor injectie bevat per ml oplossing voor injectie 2,5 mg verapamilhydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect: natrium.  
Elke milliliter bevat 8,5 mg natriumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Aritmieën: paroxismale supraventriculaire tachycardie (profylactisch en therapeutisch) en verhoogde kamersfrequentie bij boezemfibrilleren en boezemfladderen.

Bij kinderen geldt de volgende indicatie:  
Paroxismale supraventriculaire tachycardie (therapeutisch).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering verapamil wordt individueel door titratie vastgesteld.

#### Intraveneuze injectie:

5-10 mg langzaam injecteren (maximale snelheid 5 mg/min) onder observatie van de patiënt en gelijktijdige ECG-controle. Indien nodig kan de toediening na 30 minuten herhaald worden.

#### Intraveneus infuus:

Voor intraveneuze infusie kan de injectievloeistof verdund worden met glucose-, fructose- of fysiologische zoutoplossingen. Voor een goede infusie kan 20 ml injectievloeistof verdund worden met 380 ml infusievloeistof.

Een constante therapeutische plasmaspiegel van 150 nanogram/ml wordt in 3 fasen bereikt:

Fase 1: intraveneuze injectie van 5 tot 10 mg verapamilhydrochloride in 2 minuten.

Fase 2: een snel intraveneus oplaadinfuus van 0,187 tot 0,375 mg/min gedurende 30 minuten

Fase 3: een onderhoudsinfuus van 0,0625 tot 0,125 mg/min.

De maximale injectiesnelheid bedraagt 5 mg/min. De injectie dient plaats te vinden onder voortdurende observatie van de patiënt en gelijktijdige ECG-controle.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

#### *Pediatische patiënten*

De intraveneuze toediening bij kinderen dient onder intensieve bewaking te geschieden en is vanwege de grote risico's slechts verantwoord bij de behandeling van ernstige resistente supraventriculaire tachycardiën. De aanbevolen dosering is 0,1 mg/kg lichaamsgewicht.

#### Wijze van toediening

Intraveneuze toediening.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Decompensatio cordis
- Cardiogene shock
- Tweede- of derdegraads AV-block
- Wolff-Parkinson-White-syndroom met episodes van atriumfibrilleren en atriumfladderen
- Ernstige sinusbradycardie
- Sick sinus syndroom
- Hypotensie
- Gecompliceerd vers hartinfarct
- Intraveneuze combinatie met bètablokkers (zie hiervoor ook de rubriek Interacties)
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5)

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De intraveneuze toediening van verapamil mag alleen plaatsvinden onder observatie van de patiënt en er moet een gelijktijdige controle van het ECG plaatsvinden. De toediening van verapamil bij de behandeling van boezemfibrilleren of -fladderen bij patiënten met Wolff-Parkinson-White-syndroom dient met grote voorzichtigheid onder bewaking en na elektrofysiologisch onderzoek te geschieden, omdat soms een hoge ventrikelfrequentie ontstaat door versnelde anterograde geleiding via de anomale verbinding. Cardioversie is hierbij de aangewezen therapie.

#### **Hartblok/ eerstegraads AV-blok**

Verapamilhydrochloride beïnvloedt de AV- en SA-knopen en verlengt de AV-geleidingstijd.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van verapamilhydrochloride bij patiënten met een eerstegraads AV-blok.

#### **Aandoeningen met betrekking tot de neuromusculaire transmissie**

Voorzichtigheid is geboden bij ziekten waarbij de neuromusculaire transmissie is aangedaan (myasthenia gravis, Lambert-Eaton-syndroom, gevorderde Duchenne spierdystrofie).

#### **Nier- en leverfunctiestoornis**

Bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie dient de dosering te worden aangepast.

Dit geneesmiddel bevat 6,69 mg natrium per ampul, overeenkomend met 0,33% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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

Interacties met andere geneesmiddelen treden op als gevolg van farmacodynamische of farmacokinetische interacties of een combinatie van beide. In die gevallen waarbij de interacties met

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

zowel farmacologische als farmacokinetische interacties in verband worden gebracht, wordt een kruisreferentie naar de relevante rubriek gemaakt.

Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd vanwege het extra hartslag verlagende effect van verapamil op ivabradine (zie rubriek 4.3).

#### Voorzorgen bij gebruik

*Lithium*: Er is melding gemaakt van zowel een versterking van de effecten van lithium als gevolg van een farmacodynamische interactie, als afname van de serum-lithiumconcentraties. Serumspiegels dienen regelmatig bepaald te worden.

*Digoxine*: Het gelijktijdig gebruik van verapamil met digoxine heeft bij gezonde volwassenen geleid tot een toename van de digoxine- $C_{max}$  met 45-53%,  $C_{ss}$  met 42% en een AUC met 52%. Bij patiënten zijn zelfs hogere digoxine-spiegels waargenomen, soms met een toename van meer dan 100%.

*Digitoxine*: Het gelijktijdig gebruik van verapamil met digitoxine heeft bij patiënten met hartfalen geleid tot een afname van de lichaamsklaring van digitoxine met 27% en de extrarenale klaring met 29%. Men moet daarom bedacht zijn op symptomen van digoxine/digitoxine -intoxicatie. Gelijktijdig gebruik van verapamil en digoxine kan tot ongewenste additionele effecten op de AV-geleiding leiden en de hartslag verder verlagen. Indien nodig dient de dosis van het hartglycoside te worden verminderd (zie ook 'Farmacokinetische interacties met verapamil').

*Antihypertensiva en diuretica*: het hypotensieve effect van verapamil wordt versterkt (zie ook 'Farmacokinetische interacties met verapamil'). Eventueel kan de dosering van het antihypertensivum worden verlaagd.

*Cardiodepressiva*: De gelijktijdige toediening van verapamil en geneesmiddelen die cardiodepressief werken, respectievelijk de prikkelvorming of -geleiding remmen (klasse II anti-aritmica zoals bètablokkers, en klasse I/III anti-aritmica zoals flecaïnide en amiodaron, inhalatie-anesthetica), kan leiden tot ongewenste additieve effecten (AV-blok, bradycardie, hypotensie, decompensatio cordis) (zie ook 'Farmacokinetische interacties met verapamil').

De intraveneuze toediening van bètablokkers dient tijdens de behandeling met Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml niet plaats te vinden. Vooral de combinatie van verapamil met bètablokkers kan aanleiding geven tot een sterke AV-geleidingsstoornis, hetgeen in sommige gevallen kan leiden tot ventriculaire asystolie; tevens kan een ernstige cardiodepressie ontstaan.

*Kinidine*: In combinatie met kinidine zijn na orale toediening van verapamil bij patiënten met hypertrofe obstructieve cardiomyopathie incidentele gevallen van hypotensie en longoedeem beschreven.

*Spijerrelaxantia*: Het effect van spijerrelaxantia kan versterkt worden.

#### Houd rekening met:

*Acetylsalicylzuur*: Verapamil kan bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur het remmend effect op de trombocytanaggregatie versterken.

*Alcohol*: Verapamil kan de ethanol plasmaspiegels verhogen.

#### Farmacokinetische interacties met verapamil:

In *in vitro* studies is aangetoond dat verapamil wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18. Verapamil is een bekend substraat van het CYP3A4.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-4

Geneesmiddelen die CYP3A4 remmen of induceren kunnen de klaring van verapamil veranderen. Verapamil remt zelf ook het CYP3A4 en het P-glycoproteïne.

Verapamil kan de plasmaspiegel verhogen van andere middelen die substraten zijn van CYP1A, CYP2C, CYP3A of P-glycoproteïne zoals almotriptan, buspiron, carbamazepine, ciclosporine, digoxine, digitoxine, doxorubicine, glibenclamide, imipramine, metoprolol, midazolam, prazosine, propranolol, kinidine, sirolimus, tacrolimus en theofylline, waardoor de kans op toxiciteit of bijwerkingen wordt verhoogd. Indien nodig kan dosisaanpassing of extra controle van de plasmaspiegels overwogen worden.

**HMG-CoA Reductaseremmers ('Statines')**: Er treedt een interactie op tussen verapamil en sommige HMG-CoA reductase-remmers, namelijk die welke door CYP3A4 gemetaboliseerd worden. De behandeling van een patiënt die verapamil gebruikt met HMG-CoA reductaseremmers (bijv. *simvastatine*, *lovastatine*) moet gestart worden met de laagst mogelijke dosis. Vervolgens kan de dosis door middel van titratie verhoogd worden.

Als verapamil wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met HMG-CoA reductaseremmers (bijv. *simvastatine* of *lovastatine*), kan men overwegen de statinedosering te verlagen en opnieuw te titreren op geleide van de serumcholesterolspiegels.

Er is geen direct *in vivo* klinisch bewijs voor een interactie tussen *atorvastatine* en verapamil. Echter, het is zeer waarschijnlijk dat verapamil de farmacokinetiek van *atorvastatine* significant beïnvloedt op een vergelijkbare wijze als *simvastatine* en *lovastatine*. Wees voorzichtig met het gelijktijdig toedienen van *atorvastatine* en *verapamil*.

*Fluvastatine*, *pravastatine* en *rosuvastatine* worden niet door het enzym CYP3A4 gemetaboliseerd, waardoor een interactie met verapamil onwaarschijnlijk is.

De plasmaconcentratie van verapamil kan worden verhoogd door remmers van het CYP3A4 zoals *cimetidine*, *erythromycine* en andere macroliden zoals *clarithromycine*, *ciclosporine*, *azolantimycotica* waaronder *itraconazol* en *nefazodon* en *telitromycine*.

Sommige HIV antivirale middelen waaronder *ritonavir* kunnen de plasmaspiegel van verapamil verhogen als gevolg van de remmende werking op het metabolisme. Bij gelijktijdig gebruik dient men voorzichtig te zijn of de dosering verapamil te verlagen.

Het is aangetoond dat *grapefruitsap* de plasmaspiegel van verapamil kan verhogen. *Grapefruitsap* dient daarom niet samen met Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml ingenomen te worden.

De plasmaconcentratie van verapamil kan worden verlaagd door induceerders van het CYP3A4 zoals *rifampicine*, *fenytoïne*, *fenobarbital*, *sint-janskruid* en *sulfinpyrazon*.

Gelijktijdige toediening van verapamil met metformine kan de werkzaamheid van metformine verminderen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap:

Over het gebruik van verapamil tijdens de zwangerschap bij de mens, met name tijdens het eerste trimester, bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen.

Er zijn in dierproeven tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Bij gebruik aan het einde van de zwangerschap moet rekening worden gehouden met mogelijke weeënremming.

Gebruik van verapamil wordt met name in het eerste trimester ontraden, in het tweede en derde trimester moeten de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de mogelijk nadelige effecten voor de

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

ongeborene (op basis van de farmacologische werkzaamheid van verapamil zijn foetale bradycardie en hypotensie niet uit te sluiten).

#### Borstvoeding:

Verapamil gaat in geringe hoeveelheden over in de moedermelk, doch indien therapeutische hoeveelheden worden gebruikt is het niet waarschijnlijk dat enig effect op de baby zal optreden. Wegens het ontbreken van een first-pass effect zijn op theoretische gronden effecten op het kind mogelijk (lage bloeddruk, bradycardie, perifeer oedeem). Nadelige effecten op het kind zijn echter tot nu toe nooit aangetoond. Het gebruik van verapamil lijkt daarom verenigbaar met het geven van borstvoeding.

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

Er zijn geen gegevens bekend. Een beïnvloeding is niet geheel uitgesloten, gezien de bijwerkingen duizeligheid en moeheid, welke zich kunnen voordoen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen die spontaan zijn gemeld of zijn waargenomen tijdens klinische studies zijn hieronder omschreven.

Bij ieder orgaansysteem zijn de bijwerkingen vermeld op volgorde van frequentie waarbij de frequentie als volgt is gedefinieerd:

- vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Stevens-Johnson syndroom.

#### Endocriene aandoeningen:

Zeer zelden: hyperprolactinemie.

#### Psychische stoornissen

Soms: nervositeit.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.

Soms: tremor, paresthesie.

#### Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie.

Soms: oedeem aan de enkels, hypotensie; hartinsufficiëntie, palpitaties, tachycardie, perifeer oedeem; sinus arrest.

Zelden: sterke blokkering van de AV-geleiding, welke in extreme gevallen tot asystolie kan leiden.

#### Bloedvataandoeningen

Soms: erythromelalgie.

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

Soms: misselijkheid, braken, buikpijn, ileus; gingiva (tandvlees) hyperplasie.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: blozen.

Zeer zelden: allergische verschijnselen van de huid (erytheem, jeuk).

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: spier- of gewrichtspijn.

#### Voortplanting- en borstaandoeningen

Zeer zelden: impotentie, galactorroe, gynaecomastie bij oudere patiënten, die met name voorkwam na langdurige behandeling.

#### Onderzoeken

Zeer zelden: verhoging van leverenzymen, reversibele verhoging van de transaminase- en/of alkalische-fosfatasespiegel, waarschijnlijk ten gevolge van een allergische hepatitis.

#### **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**

De belangrijkste symptomen na overdosering met verapamil kunnen worden herleid uit de farmacologische activiteit van de stof in het cardiovasculaire systeem en 'acute respiratory distress'-syndroom. De cardiovasculaire symptomen omvatten hypotensie door myocardiale depressie en perifere vasodilatatie, negatieve inotropie, depressie van de prikkelvorming in de SA-knoop en cardiale geleidingsstoornissen, leidende tot sinusbradycardie, "sinus-arrest", AV-blokkade en asystolie.

Na een overdosering met verapamil dient de patiënt geobserveerd te worden en op een intensive-care-afdeling behandeld te worden. De behandeling van de overdosering moet gericht zijn op het voorkomen van verder absorptie van verapamil vanuit het maagdarmkanaal, symptomatische behandeling van de genoemde toxische effecten en het compenseren van de calciumantagonerende effecten van deze stof. Verdere absorptie van in het maagdarmkanaal aanwezig verapamil dient te worden voorkomen door maagspoelen, toediening van een absorbens (geactiveerde koolstof) en een laxans (natriumsulfaat).

Behalve algemene maatregelen voor het tegengaan van ernstige hypotensie (c.q. shock), te weten het in stand houden van een adequaat circulerend volume met plasma of plasmavervangingsmiddelen, kan ook inotropie ondersteuning met dopamine, dobutamine of isoprenaline gegeven worden. Atropine (of methylatropine) kan zinvol zijn bij de behandeling van de sinusbradycardie.

Een AV-blokkade dient met sympathicomimetica (isoprenaline of orciprenaline) of een pacemaker behandeld te worden.

Asystolie dient met de bekende maatregelen voor reanimatie te worden behandeld (cardiopulmonale resuscitatie, pacing, etc.).

Het calciumantagonerend effect kan worden tegengegaan door parenterale toediening van calcium, bijv. calciumgluconaat.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumkanaalblokkers, ATC code: C08DA01

Verapamil behoort tot de groep van de calciumantagonisten. Het farmacologisch effect berust op een remming van de influx van calciumionen door de slow channels van de celmembranen van gladde spieren in de vaatwand en de prikkelgeleidende contractiele cellen in het hart.

#### Werkingsmechanisme

1. Relaxatie en preventie van coronaire spasmen. Dit leidt tot een verhoging van het zuurstofaanbod bij patiënten met coronaire spasmen en verklaart de effectiviteit bij de behandeling van vasospastische angina pectoris (Prinzmetal of variant angina) en instabiele angina pectoris.
2. Arteriële vaatverwijding. Verapamil vermindert in het algemeen de arteriële druk tijdens rust en bij een gegeven inspanningsniveau door verwijding van de perifere arteriolen. Door de afname van de perifere weerstand (vermindering van de afterload) worden de zuurstofbehoefte en het energieverbruik van het myocard verminderd.
3. Anti-aritmische effect. De elektrische activiteit van de sinusknop en de atrioventriculaire knop hangt in belangrijke mate af van de influx van calciumionen door de slow channels. Door het remmen van deze influx nemen de sinusfrequentie en de geleidingsnelheid in de atrioventriculaire knop af. De refractaire periode van de atrioventriculaire knop neemt toe. Het bovenstaande verklaart de effectiviteit van verapamil bij supraventriculaire tachycardiën. De daling van de sinusfrequentie leidt tevens tot een vermindering van de zuurstofbehoefte van het myocard, hetgeen van belang is bij de behandeling van angina pectoris.
4. Vermindering van de contractiliteit van de hartspier. Het negatief inotrope effect van verapamil kan worden gecompenseerd door de afname van de perifere weerstand. Het geïndexeerde hartminuutvolume neemt niet af, tenzij er al een verminderde linkerventrikelfunctie bestaat.

De sympathische regelbaarheid van het hart wordt niet door verapamil beïnvloed, omdat de bèta-receptoren niet worden geblokkeerd. Dit betekent tevens dat spastische bronchitis en aanverwante aandoeningen niet tot de contra-indicaties van verapamil behoren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat het geven van verapamil bij patiënten na een myocardinfarct die geen bètablokker kregen een verlaging geeft van de kans op reïnfarcering, zonder dat een significant effect op de overleving is aangetoond.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

De eiwitbinding van verapamil bedraagt ongeveer 90%.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd na herhaalde toediening bedraagt gemiddeld 8 uur. Van een dosis wordt 3 tot 4% als onveranderde stof via de nier uitgescheiden. In de vorm van metabolieten wordt 70% via de nier en 16% via de feces uitgescheiden. Na herhaalde toediening kan accumulatie van de farmacologisch actieve metaboliet norverapamil ontstaan.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur (E 507), natriumhydroxide (E 524), water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen met 2 ml oplossing voor injectie. De ampullen worden verpakt in een kartonnen omdoos. Ieder verpakking bevat 5, 10, 50 of 100 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde 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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 56335

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 augustus 1986

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Verapamil HCl CF 2,5 mg/ml</b> , oplossing voor injectie	RVG 56335	
verapamilhydrochloride		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-9

Datum van laatste verlenging: 7 augustus 2016

#### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 5 april 2022

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2022-03	<b>Authorisation</b>	<b>CM:</b> MvdA	<b>Rev.</b> 9.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------