

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CITOCARTIN 40/0,005 mg/ml, oplossing voor injectie

CITOCARTIN 40/0,01 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Citocartin 40/0,005 mg/ml, oplossing voor injectie*

1 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg articaïnehydrochloride en 5 microgram adrenaline (als adrenalinetartraat).

1 patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat 68 mg articaïnehydrochloride en 8,5 microgram adrenaline.

*Citocartin 40/0,01 mg/ml, oplossing voor injectie*

1 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg articaïnehydrochloride en 10 microgram adrenaline (als adrenalinetartraat).

1 patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat 68 mg articaïnehydrochloride en 17 microgram adrenaline.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natriummetabisulfiet: 1 ml oplossing voor injectie bevat 0,5 mg natriummetabisulfiet; 1 patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat 0,85 mg natriummetabisulfiet.

Natrium: 1 ml oplossing voor injectie bevat 0,39 mg natrium; 1 patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat 0,66 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Steriele, isotone, heldere en kleurloze waterige oplossing met een pH tussen 3,0 en 4,5.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Citocartin is geïndiceerd voor gebruik als lokale anesthesie (infiltratie- en geleidingsanesthesie) in de tandheelkunde bij volwassenen, kinderen > 4 jaar en adolescenten van 13-18 jaar.

*Citocartin 40/0,005 mg/ml, oplossing voor injectie:*

Geïndiceerd voor gebruik bij routinematige operaties, zoals: ongecompliceerde extracties van één of meerdere tanden, preparatie van caviteiten en kroonstompen.

*Citocartin 40/0,01 mg/ml, oplossing voor injectie:*

Geïndiceerd voor gebruik bij tandheelkundige procedures die langdurige analgesie en een aanzienlijke vermindering van de bloeddorstrooming vereisen, zoals:

- mucosale en botchirurgie
- chirurgische ingreep aan de tandpulpa (amputatie en extirpatie)
- extractie van periodontale of gebroken tanden (osteotomie)
- percutane osteosynthese

- cystectomie
- mucogingivale chirurgie
- apico-ectomie (resectie van worteluiteinde).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Gebruik de kleinste mogelijke hoeveelheid van de oplossing die tot een effectieve anesthesie leidt.

##### *Volwassenen:*

Voor normale extractie van tanden uit de bovenkaak voldoet over het algemeen een injectie van 1,7 ml per tand, waardoor pijnlijke injecties in het verhemelte niet nodig zijn. Bij meervoudige extracties van naast elkaar liggende tanden kan de hoeveelheid oplossing verminderd worden. Bij een gingivale incisie of hechting in het verhemelte is een injectie van 0,1 ml aangewezen. Bij eenvoudige extracties van onderkaakpremolaren is over het algemeen infiltratieanesthesie met 1,7 ml per kies voldoende; misschien is een extra injectie van 1 tot 1,7 ml nodig. In zeldzame gevallen kan een injectie in het foramen mandibulae noodzakelijk zijn. Een injectie aan de vestibulaire zijde van 0,5 tot 1,7 ml per tand is nodig voor preparaties van caviteiten en kroonstomp. Geleidingsanesthesie is aangewezen bij chirurgische procedures van molaren in de onderkaak.

De aanbevolen maximumdosis bij volwassenen bedraagt 7 mg articaïnehydrochloride per kg lichaamsgewicht (500 mg voor een patiënt van 70 kg), overeenkomend met 12,5 ml of 7 patronen.

##### *Pediatrie patiënten:*

Aanbevolen dosis voor kinderen > 4 jaar en adolescenten van 13-18 jaar:

De hoeveelheid die moet worden geïnjecteerd, moet volgens het gewicht van het kind worden bepaald:

20-30 kg: doses van 0,25-1,0 ml,

30-45 kg: doses van 0,5-2,0 ml.

Als er meer dan één tand betrokken is bij de chirurgische procedure, wordt de dosis van 2,7 ml aanbevolen.

De maximumdosis Citocartin mag niet meer dan 7 mg/kg lichaamsgewicht (0,175 ml/kg) zijn.

Het gebruik bij pediatrie patiënten jonger dan 4 jaar wordt niet aanbevolen.

##### *Ouderen:*

Verhoogde plasmaspiegels van articaïne kunnen voorkomen bij oudere patiënten (door verminderd metabolisme en een lager distributievolume) en bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Bij dergelijke patiënten moet bijzondere aandacht wordt geschonken om de minimumdosis te gebruiken die nodig is voor een voldoende diepe anesthesie.

##### Wijze van toediening:

Voor dentaal gebruik.

De anesthesische oplossing voor injectie moet langzaam in de mondholte worden geïnjecteerd.

Intravasculaire injecties moeten worden vermeden. Om intravasculaire injectie te voorkomen moet men altijd in twee vlakken aspireren, met een draaiing van de naald van 180°.

Denk er echter aan dat, als er geen bloed in de spuit aanwezig is, dit een accidentele en onopgemerkte intravasculaire injectie niet kan uitsluiten.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vanwege de aanwezigheid van het lokale anestheticum mag articaïne niet worden gebruikt in geval van:

- bekende allergie of overgevoeligheid voor andere lokale anesthetica van het amidetype
- ernstige stoornissen van hartimpulsinitiatie of hartgeleiding (bv. tweedegraads of derdegraads AV-blok, uitgesproken bradycardie)
- acuut gecompenseerd hartfalen (acuut tekort van de pompfunctie van het hart)
- ernstige hypotensie

- myasthenia gravis
- Aangezien het geneesmiddel adrenaline bevat, mag het niet worden gebruikt bij:
- patiënten met paroxysmale tachycardie
  - patiënten met een recent myocardinfarct
  - patiënten met een recente coronaire arteriële bypassoperatie
  - patiënten met hoogfrequente, absolute aritmieën
  - patiënten met nauwehoekglaucoom
  - patiënten die niet-cardioselectieve β-blokkers gebruiken, zoals propranolol (risico op hypertensieve crisis of ernstige bradycardie)
  - patiënten met hyperthyreoïdie
  - patiënten met feochromocytoom
  - patiënten met ernstige hypertensie
  - coronaire insufficiëntie
  - gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of tricyclische antidepressiva en andere geneesmiddelen die een invloed hebben op de bloeddruk, evenals gehalogeneerde inhalatieanesthetica
  - anesthesie van de terminale zenuwtakken

Vanwege de aanwezigheid van sulfiet mag Citocartin niet worden gebruikt bij patiënten met:

- een allergie of overgevoeligheid voor sulfiet
- ernstige astma bronchiale

Citocartin kan acute allergische reacties teweegbrengen met anafylactische symptomen (bv. bronchospasme).

Intraveneus gebruik en injectie in ontstoken weefsel is gecontra-indiceerd.

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

Citocartin moet met de nodige omzichtigheid worden gebruikt bij:

- aanzienlijke wijzigingen in de nier- en leverfunctie
- angina pectoris
- arteriosclerose (verkalking van de bloedvaten)
- bloedstollingsstoornissen (bv. bij patiënten die anticoagulantia krijgen)
- patiënten met cholinesterasedeficiëntie, aangezien een verlengd en mogelijk uitgesproken effect van het geneesmiddel kan worden verwacht

Vóór gebruik van dit geneesmiddel moet de tandarts op de hoogte worden gesteld van de gezondheidstoestand van de patiënt.

Bij patiënten met cardiovasculaire problemen (hartfalen, coronaire hartaandoening, angina pectoris, status na myocardinfarct, hartaritmieën, hoge bloeddruk), cerebrale circulatiestoornissen, status na beroerte en bij patiënten met chronische bronchitis, longemfyseem, diabetes mellitus of ernstig angstgevoel moeten de laagste doses van het anestheticum en de laagste concentraties van de vasoconstrictor worden gebruikt, met inachtneming van de leeftijd, het gewicht en de lichamelijke conditie van de patiënt om de gewenste werkzaamheid te verkrijgen.

Een overdosering van het geneesmiddel dient te worden vermeden en twee maximumdoses van het geneesmiddel dienen te worden toegediend met een tussenperiode van minstens 24 uur. De anesthesische oplossing dient echter met voorzichtigheid in kleine doses te worden toegediend, ongeveer 10 seconden na preventieve aspiratie. Wanneer vaatrijke gebieden moeten worden behandeld, wordt aangeraden ongeveer 2 minuten te wachten voordat het effectieve locoregionale blok wordt geïnduceerd. Intravasale toediening dient te worden vermeden. De patiënt moet adequaat worden gemonitord en de toediening moet meteen worden gestaakt bij het eerste teken van een alarm (bv. gevoelswijziging) of wanneer een bijwerking optreedt.

Hoewel zenuwletsels zelden voorkomen (zie rubriek 4.8), moeten de gebruikelijke voorzorgen in acht worden genomen voor geleidingsanesthesie. Zeer zeldzame gevallen van aanhoudende of irreversibele zenuwbeschadiging (zowel gevoels- als smaakverlies) zijn gemeld na een mandibulair blok.

De inname van voedsel mag pas gebeuren nadat het anesthetische effect uitgewerkt is. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximale dagelijkse dosis; dit betekent in wezen 'natriumvrij'.

***Voorzorgen bij gebruik:***

Bijzondere voorzorgen moeten in acht worden genomen wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt: de circulatie, de ademhaling en het bewustzijn moeten worden gemonitord, een i.v. verblijfskatheterset moet beschikbaar zijn zodat intraveneuze toegang meteen mogelijk is, en apparatuur en geneesmiddelen voor reanimatie moeten aanwezig zijn (zoals diazepam, kortwerkende barbituraten, spierverslappers, vasoconstrictoren en vasodilatoren, orciprenaline, middelen om shock onder controle te brengen, enz.).

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

De toediening van lokale anesthetische oplossingen die adrenaline bevatten aan patiënten die tricyclische antidepressiva of monoamineoxidaseremmers krijgen, kan het sympathicomimetische effect versterken, bv. ernstige en langdurige hypertensie.

Adrenaline kan de afgifte van insuline in de pancreas remmen en daardoor de werkzaamheid van orale antidiabetica verminderen. Sommige inhalatieanesthetica, zoals halothaan, kunnen het hart sensibiliseren voor catecholamine en daardoor aritmieën veroorzaken na toediening van Citocartin . Een behandeling met anticoagulantia, zoals heparine en acetylsalicylzuur, kan tot ernstige bloedingen op de plaats van injectie leiden. Voor niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers, zie rubriek 4.3.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Citocartin bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek met articaïne bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit wat betreft reproductietoxicologie, terwijl uit experimenteel onderzoek met adrenaline bij dieren reproductietoxiciteit is gebleken (zie rubriek 5.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding: Er zijn onvoldoende gegevens over de uitscheiding van articaïne en adrenaline in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten, maar bij therapeutische doses van Citocartin wordt geen effect verwacht voor de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt. Daarom lijkt het niet noodzakelijk te zijn de borstvoeding stop te zetten, maar de eerste moedermelk na anesthesie met articaïne moet worden weggegooid.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

De tandarts dient na de ingreep een mogelijke beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen bij de patiënt te bepalen.

**4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van een overdosering, met name als gevolg van een accidentele intravasculaire injectie of abnormale absorptie, zoals in ontstoken of vaatrijke weefsels. De volgende frequenties worden gebruikt om het optreden van bijwerkingen te omschrijven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), 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). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

***Bijwerkingen als gevolg van articaïne:***

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Zelden

Verhoogd metabolisme

Zenuwstelselaandoeningen: Zelden

Metaalsmaak, tinnitus, desoriëntatie, beven, stimulerende reacties, vertigo, mydriase, paresthesie (van de lippen, tong), spasme van de onderkaak en epileptische aanvallen.

Oogaandoeningen: Zelden

Tijdens en meteen na de anesthesie kunnen in zeldzame gevallen tijdelijke oogaandoeningen (diplopie) voorkomen.

Hartaandoeningen: Zelden

Bradycardie met myocarddepressie, aritmie

Bloedvataandoeningen: Zelden

Hypotensie, hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Zelden

Tachypneu, bronchodilatatie

Maag-darmstelselaandoeningen: Zelden

Misselijkheid, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen: Zeer zelden

Huiduitslag, pruritus, urticaria

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Zeer zelden:

Allergische reacties (bronchospasme, oedeem van de larynx tot hart- en ademhalingsstilstand als gevolg van anafylactische shock)

Zelden: stijging van de lichaamstemperatuur

#### ***Bijwerkingen als gevolg van adrenaline***

Hartaandoeningen: Zelden

Aritmie

Bloedvataandoeningen: Zelden

Hypertensie (ernstig bij patiënten die hypertensie en hyperthyreoïdie hebben)

Maag-darmstelselaandoeningen: Zelden

Braken

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Zelden

Gevoel van warmte, zweten, hoofdpijn, angst, retrosternale en faryngeale pijn

Patiënten met een cardiovasculaire aandoening kunnen een overdreven vasoconstrictieve respons vertonen. Het kan tot een ischemisch letsel of necrose leiden.

Het product bevat natriummetabisulfiet: Deze stof kan allergische reacties veroorzaken evenals ernstige astma-aanvallen bij bepaalde daarvoor gevoelige personen en met name bij patiënten met astma.

#### ***Door zowel articaïne als adrenaline kunnen de volgende bijwerkingen optreden:***

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer zelden (< 1/10.000): Aanhoudende hypo-esthesie en smaakverlies na een mandibulair of inferieur alveolair zenuwblok.

Een met 2 weken vertraagde aanval van verlamming van de aangezichts-zenuw is beschreven met articaïne/adrenaline; het geval deed zich 6 maanden later nog steeds voor.

In sommige gevallen kan een incorrecte injectie ernstige ischemie en necrose veroorzaken. Letsels aan zenuwen, overgevoeligheid en smaakwijzigingen kunnen optreden na een incorrecte injectie of bij patiënten met een bepaalde aandoening.

#### **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

### *Toxische reacties*

Excitatie van het CZS: verwardheid, angst, en tachypneu, verhoogde bloeddruk en blozen in het gezicht, misselijkheid, braken, beven, spasmen, spasmen van de onderkaak en epileptische aanvallen.

Depressie van het CZS: vertigo, niet kunnen praten, gehoorproblemen en bewustzijnsverlies, spiertrekkingen, vasomotorische complicaties, tonisch-clonische aanvallen, coma, ademhalingsproblemen, ademhalingsstilstand en overlijden.

Cardiovasculaire depressie: bradycardie, aritmie, fibrilleren, hypotensie, hartstilstand en cyanose.

### *Noodprocedures en behandeling*

Bij het eerste teken van bijwerkingen moet de toediening worden stopgezet, moet de patiënt in een horizontale positie worden geplaatst en moet worden gecontroleerd of de luchtwegen vrij zijn; de ademhaling, polsslag en bloeddruk moeten worden gecontroleerd. Bij ernstige dyspneu moet zuurstof worden toegediend of kunstmatige beademing worden toegepast. De hartfrequentie en de arteriële bloeddruk moeten worden gecontroleerd. Een intraveneuze injectie met een isotone oplossing wordt ook aanbevolen als zich niet-ernstige symptomen voordoen. Een epileptische aanval kan onder controle worden gebracht door anticonvulsiva (10-20 mg diazepam) endoveeus toe te dienen en daarna zuurstof toe te dienen. Bij problemen met de bloedcirculatie en bij shock moeten glucocorticoïden, als plasma-expander, en humaan albumine intraveneus worden toegediend. Bij syncope en toenemende bradycardieën moet meteen adrenaline worden toegediend, en moeten de hartfrequentie en de bloeddruk worden gecontroleerd.

Ernstige tachycardie en aritmie moeten worden behandeld met antiaritmica en cardioselectieve geneesmiddelen. Hypertensie bij hypertone patiënten moet worden behandeld met perifere antihypertensiva.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica; amididen; articaïne, combinaties

ATC-code: N01BB58

In tegenstelling tot andere lokale anesthetica die tot nu toe in de tandheelkunde zijn gebruikt en die een benzeenring bevatten, is articaïne een lokaal anestheticum van het amidetype dat een thiofeengroep bevat.

Dankzij de goede diffusie in het bot heeft het product een bevredigende werkzaamheid bij plexusanesthesie, zelfs in regio's die anesthetica doorgaans niet kunnen bereiken. Uit preklinische farmacodynamische onderzoeken bleek dat het werkingsmechanisme van articaïne vergelijkbaar is met dat van andere vaak gebruikte anesthetica (lidocaïne, procaïne, prilocaïne). Er werd een remming van het genereren en de geleiding van de actiepotentiaal aangetoond, maar geen wijziging in rustpotentiaal. Articaïne blokkeerde natriumkanalen en, met een lagere gevoeligheid, kaliumkanalen bij een neutrale pH. De remming van spieractivatie na zenuwstimulatie en depressie van elektrofysiologische metingen van het hart toonden aan dat articaïne dezelfde farmacologische activiteiten bezit als andere lokale anesthetica. Wanneer articaïne nabij de gevoelige zenuwvezels geïnjecteerd wordt, heeft articaïne het omkeerbare effect van blokkering van de geleiding van pijnlijke sensaties.

De anesthesie wordt snel geïnduceerd, met een latentietijd van ongeveer 3 minuten. De combinatie van articaïnehydrochloride met een vasoconstrictor, L-adrenaline, geeft een anesthesie die 45 tot 75 minuten duurt, afhankelijk van de concentratie van de vasoconstrictor zelf.

Wanneer adrenaline aan de oplossing wordt toegevoegd, wordt een bloeding tijdens de chirurgische procedure verminderd, wordt de overgang van articaïne naar de algemene circulatie vertraagd en wordt bijgevolg een actieve concentratie in het weefsel gehandhaafd gedurende lange tijd.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na submucosale toediening treedt de piekconcentratie van articaïne in plasma op binnen ongeveer 17 minuten na de toediening. Plasmaconcentraties hangen samen met de dosis. In tegenstelling tot de andere lokale anesthetica van het amidetype die in de lever worden gemetaboliseerd, wordt articaïne hoofdzakelijk in plasma gemetaboliseerd. Articaïne wordt snel door plasmacholinesterasen gehydrolyseerd tot zijn primaire metaboliet articaïnezuur dat verder wordt gemetaboliseerd tot articaïnezuurglucuronide. Het voordeel daarvan is de korte halfwaardetijd.

Articaïne bindt voor 95% aan plasma-eiwitten in serum. Na submucosale toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 30 minuten.

Articaïne wordt binnen 12 tot 24 uur uit het lichaam geklaard; ongeveer 80% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden, 64% in de vorm van articaïnezuur.

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

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

In onderzoeken naar de embryotoxiciteit leidde de intraveneuze toediening van articaïnehydrochloride bij doses van maximaal 20 mg/kg/dag (ratten) en maximaal 12,5 mg/kg/dag (konijnen) niet tot een verhoogde incidentie van foetale mortaliteit en werden er ook geen teratogene effecten waargenomen. Bij supratherapeutische doses is gebleken dat epinefrine tot reproductietoxiciteit leidt bij ratten en bij de mens. Er zijn aanwijzingen van congenitale afwijkingen en een gestoorde uteroplacentaire bloedcirculatie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriummetabisulfiet

Natriumchloride

Water voor injectie

Zoutzuur 2% (E507) voor aanpassing van de pH

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na opening van de verpakking worden gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De patronen in de buitenverpakking bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Patroon: kleurloos neutraal glas klasse I

Sluiting: stop en rubberen schijf in broombutyl rubber en een aluminium capsule.

Elke doos bevat 50 patronen met 1,7 ml oplossing voor injectie.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd: alleen heldere oplossingen die praktisch geen deeltjes vertonen, mogen worden gebruikt.  
De oplossing voor injectie dient uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing afvoeren. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Molteni Dental srl  
Via I. Barontini 8, Loc. Granatieri  
50018 Scandicci (Firenze)  
Italië

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CITOCARTIN 40/0,005 mg/ml, oplossing voor injectie: RVG 103658  
CITOCARTIN 40/0,01 mg/ml, oplossing voor injectie: RVG 103660

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2009

Datum van laatste hernieuwing: 31 mei 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2 en 9: 25 september 2014