

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

M-M-R II

(Morbillorum virus attenuatum, Parotitidis virus attenuatum, Rubeolae virus attenuatum)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka - 0,5 ml (po rozpuštění) – obsahuje léčivé látky: Morbillorum virus attenuatum (Edmonston) -1 000 CCID₅₀ (cell culture infectious doses), Parotitidis virus attenuatum (Jeryl Lynn) - 20 000 CCID₅₀, Rubeolae virus attenuatum (Wistar RA 27/3) - 1 000 CCID₅₀.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem.

Popis přípravku:

a) bílý lyofilizát – vakcína

b) čirá, bezbarvá tekutina - solvens

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pro simultánní imunizaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám v následujících skupinách:

Děti: doporučeno pro základní očkování a přeočkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám u jedinců ve věku 12 měsíců a starších.

Negruvidní dospívající a dospělé ženy: imunizace vnímavých netěhotných dospívajících a dospělých žen v reprodukčním věku je indikována v případech, kdy se potenciální očkovaná žena zaváže neotěhotnět v následujících 3 měsících po vakcinaci a je jí sdělen i důvod, proč nesmí otěhotnět (to platí i pro ženy v období bezprostředně po porodu, což je nejvhodnější doba pro vakcinaci, viz též 4.6 Těhotenství a kojení), a je informována o častém výskytu obecně spontánně ustupující artralgie a/nebo artritidy začínající 2-4 týdny po vakcinaci.

Osoby cestující do zahraničí: osoby plánující cestu do zahraničí, o nichž je známo, že jsou vnímavé vůči jednomu nebo více z těchto onemocnění, mohou dostat buď vakcínu proti jednotlivému antigenu vakcíny (spalničky, příušnice nebo zarděnky), pokud je k dispozici, nebo kombinovanou vakcínu podle potřeby. U osob s předpokládanou vnímavostí vůči příušnicím a zarděnkám i vůči spalničkám se dává přednost kombinované vakcíně proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

4.2 Dávkování a způsob podání

Vakcína se aplikuje subkutánně, přednostně na vnější stranu horní části paže.

Národní očkovací schema proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám:

1/Základní očkování se provede nejdříve první den patnáctého měsíce života.

2/ Přeočkování se provede za šest až deset měsíců po provedeném základním očkování, v odůvodněných případech i později.

Dospělí a děti: po dokonalém očištění místa aplikace injekce se injekčně aplikuje 0,5 ml naředěné vakcíny. M-M-R II se nesmí podávat intravenózně.

Imunoglobulin se nesmí podávat současně s M-M-R-II.

Upozornění: pro případ anafylaktické reakce musí být okamžitě k dispozici sterilní stříkačka a injekce adrenalinu.

Starší jedinci: žádné zvláštní opatření.

Děti mladší 12-ti měsíců, které obdrží první dávku vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, by měly být přeočkovány v 15. měsíci života. Tyto děti mohou nicméně obdržet další dávku v čase, určeném v národním očkovacím schématu, (M-M-R II není doporučena pro děti mladší 12-ti měsíců).

Použití s ostatními vakcínami: vakcíny proti difterii, tetanu a pertussi a/nebo perorální vakcína proti poliomyelitidě mohou být podány ve stejnou dobu jako M-M-R II. Při současně probíhající parenterální vakcinaci musí být použity jiné injekční stříkačky a jiná místa aplikace injekce. M-M-R II se nesmí podat dříve než jeden měsíc před nebo po očkování ostatními živými virovými vakcínami.

4.3 Kontraindikace

M-M-R II nelze aplikovat těhotným ženám; případné účinky vakcíny na vývoj plodu dosud nejsou známy.

Po vakcinaci postpubertálních žen je nutno zabránit těhotenství po dobu tří měsíců.

Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce po dřívější dávce vakcíny nebo na neomycin nebo kterékoli jiné složky vakcíny (jedna dávka rozpuštěné vakcíny obsahuje přibližně 25 mikrogramů neomycinu).

Jakékoli horečnaté onemocnění dýchacích cest nebo jiná aktivní infekce či podezření na infekci.

Jedinci s poruchou imunitní odpovědi, ať již přirozenou nebo v důsledku léčby steroidy, radioterapie, léčby cytostatiky nebo jinými přípravky.

Tato kontraindikace se nevztahuje na pacienty užívající kortikosteroidy jako substituční léčbu, např. pro Addisonovu chorobu.

Pacienti s aktivní neléčenou tuberkulózou, dyskrasiemi jako je trombocytopenie, leukémií, maligními onemocněními včetně lymfomů jakéhokoli druhu nebo s jinými maligními novotvary postihujícími kostní dřeň nebo lymfatické systémy.

Primární a získané stavy imunodeficiencie, včetně pacientů s imunosupresí v důsledku infekce AIDS nebo s jinými klinickými projevy infekce viry, způsobujícími imunodeficienci (HIV); buněčná imunodeficiencie, hypogamaglobulinemie a dysgamaglobulinemie. Fatální případy „measles inclusion body“ encefalidity (measles inclusion body encephalitis, MIBE)

a pneumonitidy jako přímého důsledku diseminované infekce viru spalniček byly popsány u těžce imunokompromitovaných jedinců, jimž byla aplikována vakcína spalniček. Jedinci s rodinnou anamnézou vrozených dědičných imunodeficiencí až do doby, než se potvrdí imunokompetence případného příjemce vakcíny.

Děti mladší 12-ti měsíců: Dětem mladším 12-ti měsíců nesmí být za normálních okolností podána M-M-R II, ledaže jsou vystaveny zvláštnímu riziku, protože přítomnost mateřských protilátek může interferovat s jejich schopností odpovídat. Může jim být podán normální lidský imunoglobulin. Nicméně, pokud je imunizace ve věku pod 12 měsíců pokládána za nezbytnou, měla by být podána druhá dávka vakcíny v 15. měsíci věku, a další dávka může stále být podána v čase specifikovaném v národním očkovacím schématu.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Stejně jako při aplikaci jiných vakcín je nutno, aby byly během vakcinace k dispozici prostředky k léčbě anafylaxe, včetně adrenalinu.

Přecitlivělost na vejce: živá vakcína spalniček a živá vakcína průšnic jsou produkovány na buněčných kulturách kuřecích embryí. Osoby s anamnézou anafylaktické, anafylaktoidní nebo jiných okamžitých reakcí (např. kopřivka, otoky úst a hrdla, obtížné dýchání, hypotenze nebo šok), následujících po požití vejce, mohou být vystaveny zvýšenému riziku reakcí okamžitého typu přecitlivělosti po podání vakcín obsahujících stopy antigenu kuřecího embrya. Před zvážením vakcinace je třeba v těchto případech pečlivě vyhodnotit potenciální riziko v poměru ku prospěchu. Tito jedinci mohou být očkováni s mimořádnou opatrností a za předpokladu, že v případě výskytu reakce je k dispozici odpovídající léčba.

M-M-R II je nutno podávat s opatrností osobám s osobní nebo rodinnou anamnézou poranění mozku nebo jiných stavů, u nichž je třeba vyloučit stres v důsledku horečky. Lékař musí sledovat zvýšení tělesné teploty, které může následovat po vakcinaci.

Děti a mladistvé, o nichž je známo, že jsou infikováni virem HIV nebo mají v anamnéze infekce virem imunodeficiency, ale jsou bez zjevných klinických projevů imunosuprese, lze očkovat. Tyto jedince je však třeba pozorně sledovat, aby nedošlo k expozici onemocnění, k jejichž prevenci je vakcína určena, protože imunizace může být v takovém případě méně účinná, než u neinfikovaných osob. Ve vybraných případech může být indikováno stanovení hladin cirkulujících protilátek, které by sloužilo jako vodítko k volbě příslušných ochranných opatření včetně imunoprofylaxe, pokud již vlastní imunita přestala být účinná.

Děti, které trpěly trombocytopenií během 6-ti týdnů po první dávce M-M-R II (nebo jejich složek) by měly mít výsledky serologických testů v době, kdy je nutno podat druhou dávku. Pokud serologické testy svědčí o tom, že dítě není plně imunní proti spalničkám, průšnicím a zarděnkám, potom se doporučuje druhá dávka M-M-R II.

U většiny vnímavých jedinců dochází 7-28 dní po vakcinaci k vylučování malých množství živých oslabených virů zarděnek nosem nebo krkem. Nejsou k dispozici žádné průkazy naznačující, že by se tento virus přenášel na vnímavé osoby, které přijdou do styku s očkovaným jedincem. Proto přenos těsným osobním stykem, i když se přijme jako teoretická možnost, nebyla považována za významné riziko. Je však doložen přenos viru vakcíny zarděnek na kojence mateřským mlékem.

Neexistují žádné zprávy o přenosu živých oslabených virů spalniček nebo průšnic z očkovaných jedinců na vnímavé jedince, kteří s nimi přišli do styku.

U dětí léčených na tuberkulózu nedošlo po imunizaci živou vakcínou proti spalničkám k exacerbaci onemocnění; dosud nebyly zaznamenány žádné studie týkající se vlivu vakcín proti spalničkám na neléčené děti s tuberkulózou.

Rodiče dětí s osobní nebo rodinnou anamnézou záchvatů nebo s idiopatickou epilepsií je nutno informovat o tom, že u těchto dětí existuje po vakcinaci malé zvýšené riziko záchvatů a zároveň je třeba je předem informovat o léčebných postupech.

Jako v případě kterékoli jiné vakcíny nemusí očkování vakcínou M-M-R II vést ke 100 % protekci očkovaných jedinců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neaplikovat imunoglobulin současně s vakcínou M-M-R II.

Po transfúzi krve nebo plazmy, nebo po podání lidského sérového imunoglobulinu je nutno odložit očkování minimálně o 3 měsíce.

Byly popsány případy ukazující, že samostatná aplikace vakcín s živými oslabenými viry spalniček, příušnic a zarděnek může mít za následek přechodné snížení citlivosti kožního tuberkulinového testu. Proto v případech, kdy se má provést tuberkulinový test, je nutno jej provést před očkováním vakcínou M-M-R II nebo současně s očkováním.

Použití s jinými vakcínami

Vakcínu M-M-R II je nutno aplikovat jeden měsíc před podáním jiných vakcín s živými viry nebo jeden měsíc po této aplikaci. Americká pediatriká akademie (American Academy of Pediatrics) a Poradní výbor pro provádění imunizace (Advisory Committee on Immunization Practices) však doporučují současně aplikovat vakcíny M-M-R II, DTP a OPV nebo IPV na různá místa a různými stříkačkami pro injekční formy vakcín.

4.6 Těhotenství a kojení

S vakcínou M-M-R II se neprováděly reprodukční studie u zvířat. Není ani známo, zda může aplikace vakcíny M-M-R II gravidní ženě vést k poškození plodu nebo ovlivnit schopnost reprodukce. Proto se vakcína nesmí podávat těhotným ženám, navíc je třeba zabránit otěhotnění po dobu tří měsíců po očkování (viz "Kontraindikace").

Pokud dojde nedopatřením k vakcinaci těhotné ženy, nebo pokud žena otěhotní během tří měsíců po vakcinaci, je třeba, aby se poradila se svým lékařem. Ukázalo se, že:

- 1) v desetileté studii zahrnující 700 gravidních žen, jimž byla aplikována vakcinace proti zarděnkám do tří měsíců od početí, nebyly u žádného z novorozenců zjištěny abnormality odpovídající syndromu vrozených zarděnek.
- 2) Infekce příušnicemi během prvního trimestru těhotenství může zvýšit výskyt spontánních abortů. I když virus příušnic dokáže infikovat placentu a plod, nejsou k dispozici důkazy o tom, že by u lidí způsoboval vrozené malformace.
- 3) Podle zpráv infekce virem přirozených spalniček během těhotenství zvyšuje výskyt spontánních potratů, porodů mrtvého dítěte, vrozených vad a předčasných porodů. I když nejsou k dispozici žádné odpovídající studie používající oslabené kmény virů během těhotenství, lze logicky předpokládat, že kmen virů ve vakcíně také dokáže indukovat nežádoucí účinky u plodu.

Není známo, zda se viry spalniček nebo příušnic ve vakcíně vylučují do mateřského mléka. Nedávno provedené studie ukázaly, že kojící ženy, imunizované vakcínou s živými oslabenými viry, mohou vylučovat viry do mateřského mléka a přenášet je na kojence. Žádný z kojenců se sérologickým průkazem infekce zarděnkami nevykazoval těžkou formu onemocnění; u jednoho však byla zjištěna klinicky mírná forma onemocnění typická pro získané zarděnky. Aplikace vakcíny M-M-R II kojícím ženám si vyžaduje opatrnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné konkrétní údaje nejsou k dispozici. Po očkování vakcínou M-M-R II však byly popsány anafylaktické a anafylaktoidní reakce, bolesti hlavy a závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky v souvislosti s podáním vakcíny M-M-R II jsou stejné, jako účinky popsané po aplikaci monovalentních vakcín.

Následující nežádoucí účinky se vyskytují často:

- Krátkodobé pocity pálení a/nebo píchání v místě vpichu.

Následující nežádoucí účinky se vyskytují méně často:

- Tělo jako celek: horečka (38,3 °C a více).
- Poruchy kůže a podkoží: vyrážka, obvykle minimální, může však být generalizovaná
- Obecně se horečka, vyrážka nebo obojí vyskytují mezi 5. a 12. dnem po vakcinaci.
- Mírné lokální reakce jako zarudnutí, zatvrdnutí a bolestivost.

Následující nežádoucí účinky se vyskytují vzácně:

- Tělo jako celek: bolest v krku, nevolnost, atypické spalničky, synkopa, podrážděnost.
- Gastrointestinální poruchy: parotitida, nauzea, zvracení, průjemy.
- Poruchy krve a lymfatického systému: regionální lymfadenopatie, trombocytopenie, purpura.
- Hypersenzitivita: alergické reakce jako místní edém kůže a zarudnutí v místě vpichu, anafylaktické a anafylaktoidní reakce právě tak jako příbuzné fenomény jako např. angioneurotický edém (včetně periferního nebo obličejového edému) a bronchiální spasmus, kopřivka u osob s nebo bez alergie v anamnéze.
- Poruchy pohybového systému: artralgie a/nebo artritida (obvykle přechodné a vzácně chronické), myalgie.
- Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy: horečnaté křeče u dětí, afebrilní křeče nebo záchvaty, bolesti hlavy, závratě, parestázie, polyneuritida, polyneuropatie, Guillain-Barrého syndrom, ataxie, „measles inclusion body“ encefalitida (MIBE) (viz 4.3). Přibližně v jednom případě na 3 milióny dávek byla popsána encefalitida/encefalopatie. V žádném případě se neprokázalo, že reakce byly skutečně způsobeny vakcínou. Riziko těchto závažných neurologických poruch po aplikaci živých vakcín proti spalničkám je mnohem nižší, než riziko rozvoje encefalitidy a encefalopatie po přirozeně vzniklé infekci spalničkami (1:2 000 hlášených případů).
- Respirační poruchy: pneumonitida (viz 4.3), kašel, rinitida.
- Poruchy kůže a podkoží: erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, tvorba puchýřků v místě vpichu injekce, otok.
- Smyslové poruchy: formy zánětu očního nervu, včetně retrobulbární neuritidy, zánětu optického disku doprovázeného otokem a zánětu sítnice; oční obrny, zánět středního ucha, nervová hluchota, zánět oční spojivky.

- Urogenitální poruchy: orchitida.

Byly hlášeny případy subakutní sklerotizující panencefalitidy (SSPE) u dětí, které neměly v anamnéze infekci přirozenými spalničkami, ale byly čkovány vakcínou proti spalničkám. Některé z těchto případů mohly být důsledkem nerozpoznaných spalniček v prvním roce života nebo případně z očkování vakcínou proti spalničkám. Podle odhadované celostátní distribuce vakcíny proti spalničkám v USA je souvislost mezi výskytem případů SSPE a očkováním proti spalničkám přibližně 1 případ na jeden milión distribuovaných dávek vakcíny. To je mnohem nižší hodnota než výskyt v souvislosti s infekcí přirozenými spalničkami: 6-22 případů SSPE na jeden milión případů spalniček.

Jedna studie naznačila, že vlivem celkového působení vakcíny proti spalničkám má dojít k ochraně před rozvojem SSPE tím, že se zabrání rozvoji spalniček, u nichž existuje přirozeně vyšší riziko rozvoje SSPE.

Lokální reakce, charakterizované výraznými otoky, zarudnutím a tvorbou puchýřků v místě vpichu injekce živé oslabené vakcíny proti spalničkám a systémové reakce včetně atypických spalniček se vyskytly po aplikaci vakcín jedincům, jimž byly již dříve aplikovány vakcíny s usmrcenými viry spalniček. Vzácně se objevily zprávy o závažnějších reakcích, včetně dlouhodobých vysokých horeček a rozsáhlých lokálních reakcí, které si vyžádaly hospitalizaci. Vzácně byla po očkování vakcínou proti spalničkám popsána i panikulitida.

Artralgie nebo artritida, případně obojí, jsou obvykle přechodného rázu a vzácně chronickými příznaky přirozených spalniček. Podobně jako u polyneuritidy, která je také známkou přirozené infekce, se jejich častost a závažnost mění s věkem a podle pohlaví, s nejvyššími hodnotami u dospělých žen a nejnižšími u dětí před pubertou.

Chronická artritida, vyskytující se v souvislosti s přirozenými zarděnkami, byla uváděna v souvislosti s virem a/nebo virovým antigenem nalezeným v tělesných tkáních. Symptomy chronického postižení kloubů se u očkovanych jedinců vyskytly pouze vzácně.

Reakce v kloubech se po očkování dětí nevyskytují často a celkově mají krátké trvání. U žen je incidence artritidy a artralgie celkově vyšší než u dětí (dětí 0-3%, ženy 12-20%) a reakce jsou obvykle výraznější a delšího trvání. Symptomy mohou přetrvávat celé měsíce nebo ve vzácných případech i roky. Zdá se, že hodnoty reakcí u dospívajících dívek jsou někde mezi hodnotami dětí a dospělých žen. Tyto reakce jsou dobře snášeny dokonce i staršími ženami (35-45 let) a vzácně negativně ovlivňují každodenní činnosti. Tyto reakce se vyskytují mnohem méně často po revakcinaci než po primární vakcinaci.

4.9 Předávkování

Otrava je nepravděpodobná. Spolknutí M-M-R II by prokázalo, že živá oslabená vakcína je benigní a není pravděpodobné, že by obsah neomycinu (25 mikrogramů/0,5 mililitru) působil toxicky. Předávkování bylo hlášeno vzácně a nebylo spojeno s žádným nežádoucím účinkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

vakcíny

J07BD52 Spalničky-příušnice-zarděnky, živá atenuovaná vakcína

Vakcína M-M-R II je sterilní lyofilizovaný přípravek z živého viru spalniček (podstatně oslabený virus spalniček, pocházející z Enderova oslabeného Edmonstonského kmene a pěstovaný v buněčných kulturách kuřecích zárodků), z živého viru příušnic (Jeryl Lynn kmen viru příušnic, pěstovaný v buněčných kulturách kuřecích zárodků) a z živého viru zarděnek (kmen Wistar RA 27/3 živého oslabeného viru zarděnek, pěstovaný v humánní kultuře diploidních buněk (WI-38)). Přípravek neobsahuje žádnou konzervační látku.

Klinické studie zahrnující 279 dětí ve věku od 11 měsíců do 7 let, které byly séronegativní třikrát za sebou, prokázaly, že vakcína M-M-R II je vysoce imunogenní a všeobecně dobře snášena. V těchto studiích vedla jediná aplikace vakcíny k indukci hemaglutinačně-inhibičních (HI) protilátek vůči spalničkám v 95 % případů, neutralizačních protilátek vůči příušnicím v 96 %, a HI protilátek vůči zarděnkám u 99 % vnímavých jedinců.

Bylo zjištěno, že po aplikaci vakcíny M-M-R II přetrvávají indukované hladiny protilátek déle než 11 let.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

lyofilizát: neomycin, sorbitol, hydrolyzovaná želatina, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenuhličitan sodný, lidský albumin, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan draselný, sacharosa, natrium-hydrogen-glutamát

Rozpouštědlo: voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Nesmíchat s jinými vakcínami nebo léky.

6.3 Doba použitelnosti

Datum použitelnosti je vytištěno na obalu (měsíc a rok). Při uchování při teplotě 2-8 °C je doba použitelnosti vakcíny M-M-R II 18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Vakcínu M-M-R II uchovávejte při teplotě 2 – 8°C.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Vakcínu je třeba aplikovat ihned po rozpuštění.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněná lahvička uzavřená pryžovou zátkou, kovovým uzávěrem a kloboučkem z umělé hmoty, příbalová informace, papírová skládačka.

Balení: 1x1 dávka lyofilizátu + 1x 0,7 ml rozpouštědla
10x1 dávka lyofilizátu + 10 x 0,7 ml rozpouštědla
1x10 dávek lyofilizátu + 7 ml rozpouštědla

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Ke každé aplikaci a/nebo rozpuštění vakcíny je třeba použít sterilní stříkačku.

K rozpouštění lze použít pouze přiložené rozpouštědlo, protože neobsahuje konzervační látky ani jiné antivirové látky, které by mohly vést k deaktivaci vakcíny

Pro každého pacienta je třeba použít novou sterilní stříkačku a jehlu, aby se zabránilo přenosu hepatitidy typu B a jiných infekčních agens z jedné osoby na druhou.

Vakcínu je před aplikací nutno zkontrolovat zrakem na přítomnost drobných částic nebo změny zabarvení. Rozpuštěná vakcína je čirá, žluté barvy.

Lahvička s jednou dávkou

Nejdříve natáhněte celý objem rozpouštědla do stříkačky, kterou použijete k rozpouštění. Vstříkněte celý obsah stříkačky do lahvičky s lyofilizovanou vakcínou a zatřepejte, aby se obě složky dokonale promíchaly. Natáhněte celý obsah do stříkačky a celý objem (přibližně 0,5 ml) vakcíny aplikujte subkutánně.

Lahvička s 10 dávkami

Natáhněte celý obsah (7 ml) lahvičky rozpouštědla do sterilní stříkačky, kterou použijete k rozpouštění a přidejte do desetidávkové lahvičky s lyofilizovanou vakcínou. Zatřepejte lahvičkou, aby došlo k dokonalému promísení. Nápis na obalu doporučuje „Pro aplikaci Jet Injectorem nebo injekční stříkačkou“. Použití nových sterilních stříkaček je dovoleno u balení obsahujících 10 dávek (0,5 ml) nebo menších. Vakcína ani rozpouštědlo neobsahují konzervační látky, proto musí mít uživatel na paměti možnost kontaminace a podniknout příslušná opatření k zajištění sterility a účinnosti přípravku. Použití aseptických technik a řádné uchování před rozpuštěním vakcíny je nezbytné. Dávka 0,5 ml rozpuštěné vakcíny se aplikuje subkutánně.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN HAARLEM
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/704/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18.8.1993 / 12.12. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

12.12. 2007

TM Ochranná známka MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2002.
Všechna práva vyhrazena.