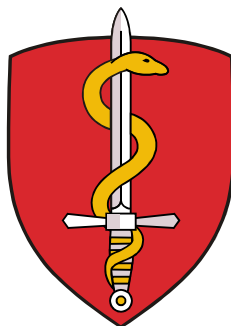


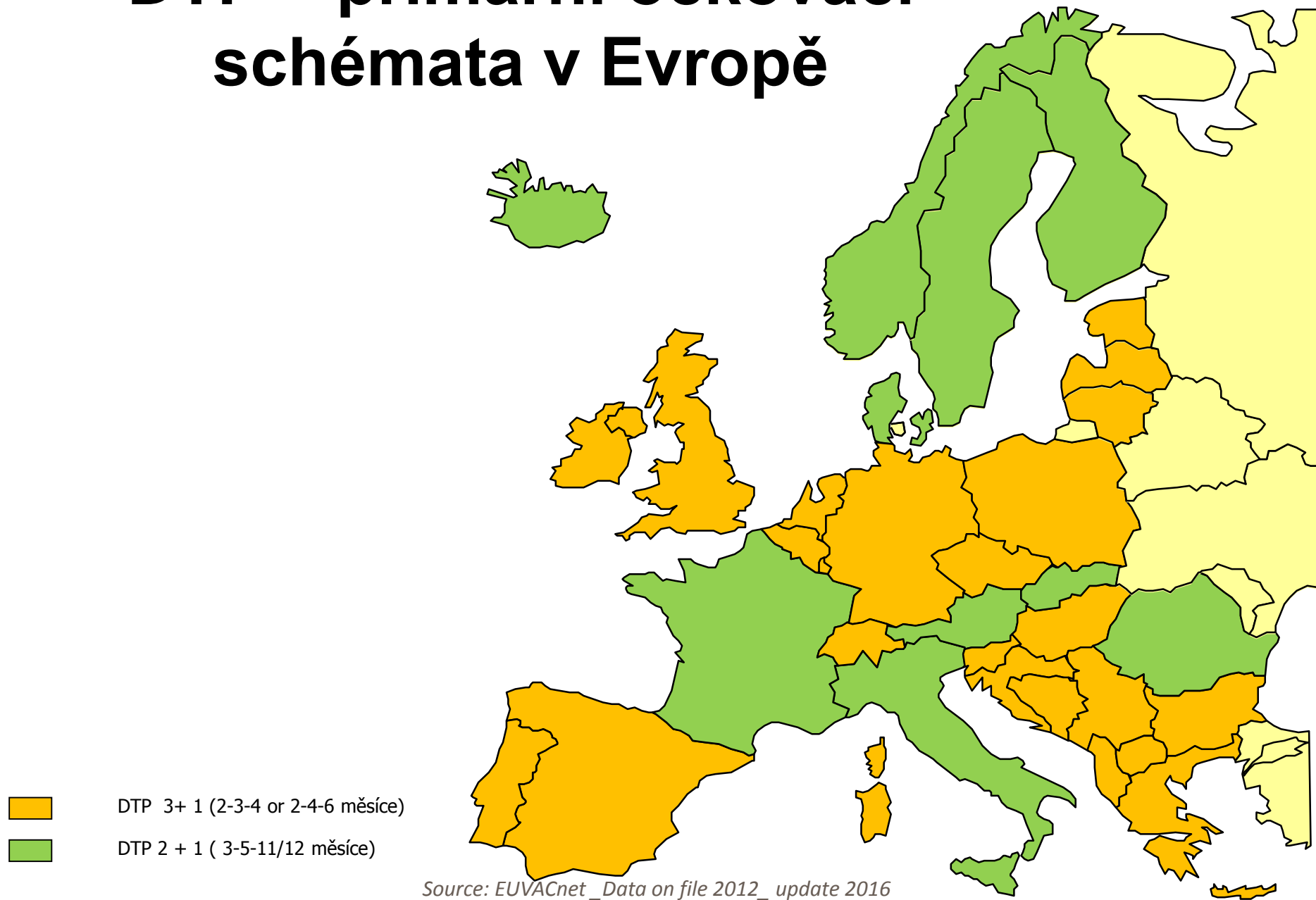
Imunogenicitá/bezpečnost hexavalentních vakcín při současném podání s pneumokokovou a rotavirovou vakcínou

Prof. Roman Prymula



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

DTP – primární očkovací schémata v Evropě



DTP 3+1 (Evropa)

Měsíce

Roky

2 3 4 5 6 10 11 12 13 14 15 16 18 23 2 3 4 5 6 7 8

1 Croatia	acP		acP		acP			acP									acP				
2 Cyprus	acP		acP		acP						acP							acP			
3 Estonia		acP	acP		acP										acP				acP		
4 Greece	acP		acP		acP						acP							acP			
5 Ireland	acP		acP		acP													acP			
6 Latvia	acP		acP		acP			acP												acP	
7 Liechtenstein	acP		acP		acP						acP							acP			
8 Lithuania	acP		acP		acP								acP						acP		
9 Poland	wcP	wcP		wcP								wcP							acP		
10 Portugal	acP		acP		acP								acP					acP			
11 Slovenia		acP	acP		acP			acP													acP
12 Spain	acP		acP		acP								acP							acp	

Měsíce

Roky

2 3 4 5 6 10 11 12 13 14 15 16 18 23 2 3 4 5 6 7 8

1 Belgium	acP	acP	acP									acP						acP			
2 Bulgaria	acP	acP	acP										acP						acP		
3 Czech Republic	acP	acP	acP									acP						acP			
4 Germany	acP	acP	acP				acP				acP					acp		acp			
5 Hungary	acP	acP	acP										acP							acP	
6 Luxembourg	acP	acP	acP					acP										acP			
7 Malta	acP	acP	acP										acp								
8 Netherlands	acP	acP	acP				acP											acP			
9 United Kingdom	acP	acP	acP														acP				

Důvody studie a základní informace

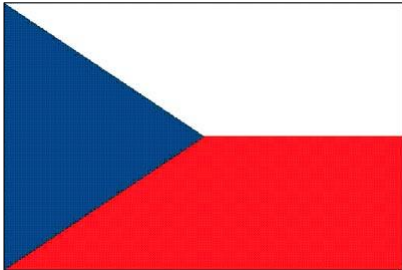
- Hexacima[®] dostala tržní autorizaci v Evropě v dubnu 2013.
- Klinický vývoj Hexacima[®] byl extensivní, včetně zhodnocení schémat, které se používají v Evropě, jako schéma '2+1'.
- Poslední studie v České republice a v Německu byla studií non-inferiority vakcíny Hexacima[®] a Infanrix hexa[®] v primárním schématu 2, 3 a 4 měsíce.

Studijní design a metody

- Multi-centrická, randomizovaná, pro pozorovatele zaslepená studie fáze III v České republice a v Německu:
 - Primární vakcinační schéma ve věku 2, 3 a 4 měsíce věku.
 - **Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) vakcína (N=265).**
 - **Infanrix hexa (N=265).**
 - Konkomitantní vakcinace
 - **Pneumokoková konjugovaná vakcína (Prevenar13[®] - PCV13) ve věku 2, 3 a 4 měsíců,**
 - **Orální rotavirová vakcína (RotaTeq[®]) v 2, 3 a 4 měsících.**
- Krevní vzorky byly sbírány před dávkou 1 a měsíc po dávce 3 a analyzovány validizovanými serologickými assay.
- V téže studii byly subjekty zahrnuty v otevřeném schématu ve Španělsku Hexacima v sequenciálním schématu Hexavalentní/Pentavalentní/Hexavalentní vakcína ve 2, 4 a 6 měsících (ESPID 2016, abstrakt ESP16-0342)
- Imunogenita byla hodnocena proti D, T, aP (PT a FHA), HB, Hib, polio 1, polio 2 a polio 3, PCV antigenům a antigenům proti rotavirům po jednotlivých dávkách.
- Bezpečnost byla hodnocena po každé jednotlivé injekci a v každé ze zkoumaných skupin. SAE byly hodnoceny v průběhu celé studie.

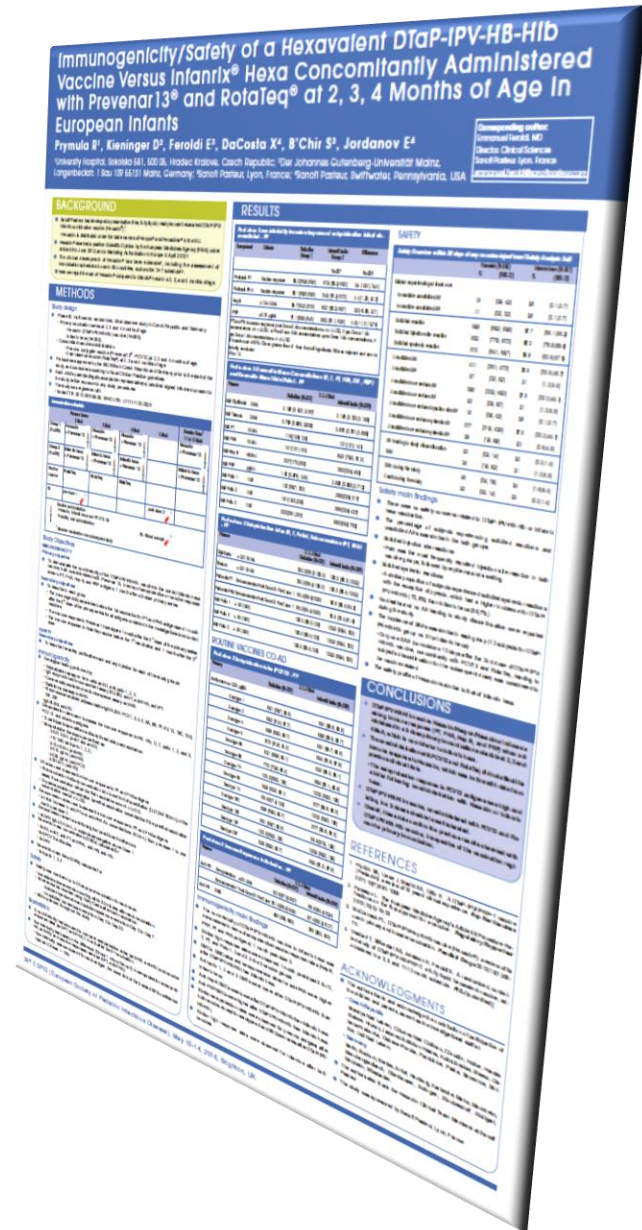
Účinnost a bezpečnost hexavalentní DTaP-IPV-HB-Hib vakcíny (Hexacima) a vakcíny Infanrix hexa současně podávané s vakcínami Prevenar 13 a RotaTeq evropským dětem v 2., 3. a 4. měsíci věku

530 Děti



18 center

15 center



Jak byli účastníci studie rozděleni?



265
děti

265
děti



+



+



Imunizační schéma ve studii

	Primary Series				Booster Dose [‡]
	2MoA	3MoA	4MoA	5MoA	11 to 15 MoA
Group 1 (N=265)	HXM + PCV13	HXM + PCV13	HXM + PCV13		HXM + PCV13
Group 2 (N=265)	Infanrix hexa + PCV13	Infanrix hexa + PCV13	Infanrix hexa + PCV13		Infanrix hexa + PCV13
Routine vaccine	RotaTeq	RotaTeq	RotaTeq		
BL	pre-dose 1			post-dose 3	

Vaccine administration

- Hexaxim, Infanrix hexa, Prevenar13 (PCV13): IM
- Rotateq: oral administration

[‡] *Booster vaccination in a subsequent study*

HXM – Sanofi Pasteur Hexacima

Cíle studie

Imunogenita

Primární cíle

- Demonstrovat non-inferioritu vakcíny DTaP-IPV-HB-Hib (Hexacima) ke kontrolní vakcíně DTaP-IPV-HB//Hib, ko-administrované s PCV 13, s ohledem na seroprotekci či odpovědi na PT, FHA, Hep B, a PRP antigeny, jeden měsíc po 3-dávkovém primárním schématu.
 - Seroprotekce pro Hep B a PRP
 - Protilátky Anti-Hep B (Ab) ≥ 10 mIU/mL
 - Protilátky Anti-PRP Ab ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$
 - Odpověď na PT a FHA
 - ***Odpověď na vakcinační PT a FHA: post-dávka 3 Ab koncentrace $\geq 4 \times \text{LLOQ}$, pokud Ab koncentrace před dávkou 1 $< 4 \times \text{LLOQ}$; nebo post-dávka 3 Ab koncentrace \geq Ab koncentrace před dávkou 1, pokud Ab koncentrace před dávkou 1 $\geq 4 \times \text{LLOQ}$***

Cíle studie

Sekundární cíle

- Popsat v každé skupině
 - Parametry imunogenity před prvním očkováním (ve 2 měsících) pro PT a FHA antigeny a měsíc po třetí dávce primárního schématu v 5 měsících u všech antigenů
 - Imunitní odpověď na sérotypy v PCV 13 měsíc po třetí dávce primárního schématu v 5 měsících
 - Imunitní odpověď na RotaTeq před očkováním ve dvou měsících a měsíc po třetí dávce primárního schématu v 5 měsících

Bezpečnost

Sekundární cíle

- Popsat bezpečnostní profil po každé vakcinaci u každé studijní skupiny.

Výsledky imunogenity: Non-inferiorita po dávce 3

Složka	Kritéria	Hexacima Skupina 1	Infanrix hexa Skupina 2	Diference
		N=237	N=239	
Pertusový PT	Odpověď na vakcínu	98.3 (95.6; 99.5)	97.8 (95.0; 99.3)	0.4 (-2.51; 3.44)
Pertusový FHA	Odpověď na vakcínu	99.1 (96.9; 99.9)	94.8 (91.0; 97.3)	4.4 (1.23; 8.12)
Hep B	≥ 10 mIU/mL	95.7 (92.2; 97.9)	98.7 (96.3; 99.7)	-3.0 (-6.59; 0.11)
PRP	≥ 0.15 µg/mL	91.1 (86.5; 94.5)	86.3 (81.1; 90.5)	4.8 (-1.12; 10.74)
<p><i>Odpověď na vakcinační PT a FHA: post-dávka 3 Ab koncentrace ≥ 4 × LLOQ, pokud Ab koncentrace před dávkou 1 < 4 × LLOQ; nebo post-dávka 3 Ab koncentrace ≥ Ab koncentrace před dávkou 1, pokud Ab koncentrace před dávkou 1 ≥ 4 × LLOQ</i></p>				

Primární cíle byly naplněny.

Non-inferiorita byla demonstrována, imunitní odpověď indukovaná každou ze 2 hexavalentních vakcín je považována za obdobnou.

Výsledky imunogenity: GMC po-dávce 3 (D, T, PT, FHA, HB , PRP) a GMT (Polio)

Primární		2, 3, 4 Měsíce	
		Hexacima (N=237)	Infanrix hexa (N=239)
Anti-Diphtheria	IU/mL	0.163 (0.142; 0.187)	0.148 (0.130; 0.169)
Anti-Tetanus	IU/mL	0.759 (0.689; 0.836)	0.874 (0.791; 0.965)
Anti-PT	EU/mL	116 (108; 124)	131 (121; 141)
Anti-FHA	EU/mL	141 (131; 151)	84.3 (78.0; 91.0)
Anti-Hep B	mIU/mL	207 (170; 253)	382 (324; 450)
Anti-PRP	µg/mL	1.19 (0.978; 1.45)	0.600 (0.505; 0.713)
Anti-Polio 1	1/dil	113 (96.7; 133)	268 (226; 317)
Anti-Polio 2	1/dil	191 (163; 225)	365 (305; 437)
Anti-Polio 3	1/dil	302 (261; 351)	662 (552; 793)

Ko-administrace: Seroprotekce: PCV13 jeden měsíc po třetí dávce

Primární		2, 3, 4 měsíce	
		Hexacima (N=237)	Infanrix hexa (N=239)
Anti-pneumo	≥ 0.35 µg/MI		
	Post-Dose 3		
	Serotype 1	99.1 (96.7; 99.9)	99.1 (96.8; 99.9)
	Serotype 3	95.2 (91.4; 97.7)	96.8 (93.5; 98.7)
	Serotype 4	98.6 (96.0; 99.7)	99.1 (96.7; 99.9)
	Serotype 5	87.0 (81.8; 91.2)	95.4 (91.8; 97.8)
	Serotype 6A	93.1 (88.8; 96.1)	93.2 (89.0; 96.1)
	Serotype 6B	77.0 (70.8; 82.4)	86.4 (81.1; 90.6)
	Serotype 7F	100.0 (98.3; 100)	100.0 (98.3; 100)
	Serotype 9V	95.8 (92.2; 98.1)	97.7 (94.8; 99.3)
	Serotype 14	99.5 (97.4; 100)	100.0 (98.3; 100)
	Serotype 18C	98.6 (96.0; 99.7)	97.7 (94.8; 99.3)
	Serotype 19A	99.1 (96.7; 99.9)	99.5 (97.5; 100)
	Serotype 19F	100.0 (98.3; 100)	100.0 (98.3; 100)
	Serotype 23F	92.6 (88.2; 95.7)	95.0 (91.2; 97.5)

Ko-administrace: Imunitní odpovědi k rotaviru po dávce 3

Primární			2, 3, 4 měsíce	
			Hexacima (N=237)	Infanrix hexa (N=239)
Anti-RV	Seroprotekce	≥ 20 U/mL	92.5 (87.9; 95.7)	89.5 (84.4; 93.4)
	Serokonverze*	Post-dávka 3/ Pre-dávka 1	91.4 (86.5; 94.9)	87.4 (82.0; 91.7)
Anti-RV	GMC		455 (350; 593)	322 (250; 415)

Serokonverze anti-RV IgA a po dávce 3 definované jako anti-RV IgA ≥ 20 U/ML u subjektů seronegativních před dávkou 1

Výsledky studie: Bezpečnost

- Ani úmrtí ani žádná AE vedoucí k přerušení k účasti ve studii nebyly hlášeny.
- Incidence nepředpokládaných AEs v intervalu do 30 dnů po vakcinaci byla obdobná u obou skupin.
- Incidence nepředpokládaných AEs s vazbou na očkování v intervalu do 30 dnů po vakcinaci byla obdobná u obou skupin.
- Incidence SAE byla obdobná u jednotlivých skupin (12 subjektů pro skupinu DTaP-IPV-HB-Hib a 9 ve skupině DTaP-IPV-HB//Hib):
 - Pouze v 1 případě bylo SAE v souvislosti s očkováním (křeče 10 dnů po 2. dávce vakcíny Hexacima, Prevanar 13 a RotaTeq)

Bezpečnost:

Nežádoucí reakce během 7 dnů po každém očkování

		Hexacima (N=265)		Infanrix hexa (N=261)	
	Stupeň	%	95% CI	%	95% CI
Reakce v místě vpichu*	Jakýkoliv	83.0	(77.9; 87.3)	82.0	(76.8; 86.5)
	Stupeň 3	10.2	(6.8; 14.5)	9.2	(6.0; 13.4)
Bolest	Jakýkoliv	63.8	(57.7; 69.6)	62.1	(55.9; 68.0)
Zarudnutí	Jakýkoliv	55.1	(48.9; 61.2)	48.3	(42.1; 54.5)
Otok	Jakýkoliv	42.6	(36.6; 48.8)	38.3	(32.4; 44.5)
<i>* Procenta pozorovaná v místě aplikace Hexacima nebo Infanrix hexa</i>					
Systémové reakce	Jakýkoliv	97.0	(94.1; 98.7)	95.8	(92.6; 97.9)
	Stupeň 3	17.7	(13.3; 22.9)	13.4	(9.5; 18.2)
Pyrexie ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)	Jakýkoliv	72.8	(67.0; 78.1)	56.7	(50.5; 62.8)
Zvracení	Jakýkoliv	35.5	(29.7; 41.6)	27.6	(22.3; 33.4)
Pláč	Jakýkoliv	76.6	(71.0; 81.6)	74.3	(68.6; 79.5)
Somnolence	Jakýkoliv	73.6	(67.8; 78.8)	70.1	(64.2; 75.6)
Anorexie	Jakýkoliv	55.8	(49.6; 61.9)	48.7	(42.4; 54.9)
Podráždění	Jakýkoliv	78.9	(73.5; 83.6)	75.9	(70.2; 80.9)

Výsledky studie: Bezpečnost

- Nebyla zjištěna bezpečnostní rizika.
- Procento subjektů s reakcemi bylo obdobné v obou skupinách.
- Předpokládané lokální nežádoucí reakce:
 - Bolest byla nejčastější hlášená lokální reakce následována zarudnutím a otokem.
 - Incidence reakcí stupně 3 byla obdobná.
 - Většina předpokládaných reakcí se objevila do 3 dne po očkování a během 3 dnů vymizela.
- Předpokládané celkové nežádoucí reakce:
 - Většina reakcí byla stupně 1 a stupně 2 v obou skupinách.
 - Incidence reakcí stupně 3 byla rovněž obdobná.
 - Většina předpokládaných reakcí se objevila do 3 dne po očkování a během 3 dnů vymizela.
 - Rozdíl celkových reakcí byl pouze u febrilních reakcí (Hexacima (72,8%) než pro Infanrix hexa (56,7%)).

Výsledky

- Vakcína DTaP-IPV-HB-Hib (Hexacima) indukuje silnou imunitní odpověď (PT, FHA, Hep B, and PRP) při 3-dávkovém primárním schématu ve 2, 3 a 4 měsících, srovnatelné s Infanrix hexa.
- Ko-administrace s PCV13 a RotaTeq neovlivňuje imunitní odpověď na vakcínu Hexacima, v souladu s předchozími studii.
 - The seroprotekce na PCV13 byla vysoká a srovnatelná.
- Vakcína DTaP-IPV-HB-Hib, ko-administrovaná s PCV13 a RotaTeq, v 3-dávkovém schématu je dobře tolerována.
- Celkově, tato data potvrzují předchozí výsledky bez ohledu na použité schéma.

Závěr

- Byla prokázána non-inferiorita vakcíny Hexacima z hlediska sérokonverze/imunitní odpovědi na Hep B, PRP, PT and FHA antigeny
- V obou skupinách byla za 1 měsíc po 3. dávce pozorována podobná vysoká protilátková odpověď na D, T, PT a Polio 1, 2 a 3
- Míra protilátkové odpovědi proti pneumo antigenům a rotavirům byla v obou skupinách podobná

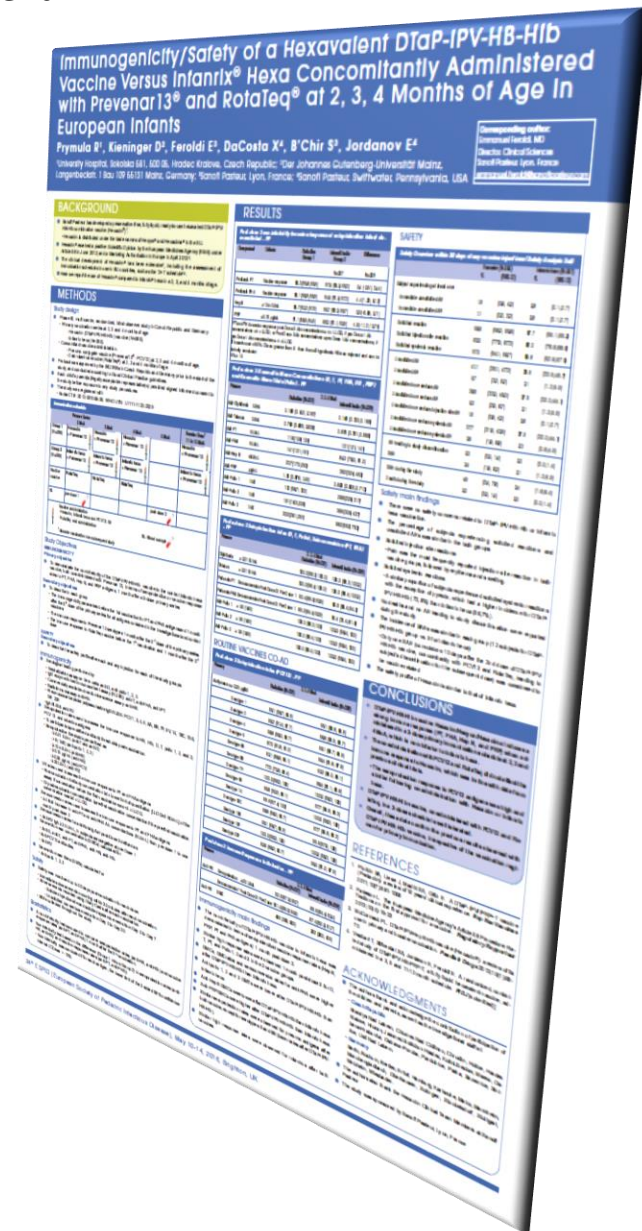


Závěr

- Byla prokázána non-inferiorita vakcíny Hexacima ve srovnání s vakcínou Infanrix hexa
- Bylo potvrzeno, že současným podáním s vakcínami Prevenar 13 a RotaTeq nedošlo k ovlivnění imunitní odpovědi na vakcínu Hexacima
- Procento dětí, u kterých byly zaznamenány NÚ, bylo podobné v obou skupinách

Účinnost a bezpečnost hexavalentní DTaP-IPV-HB-Hib vakcíny (Hexacima) a vakcíny Infanrix hexa současně podávané s vakcínami Prevenar 13 a RotaTeq evropským dětem v 2., 3. a 4. měsíci věku

• Děkuji za pozornost



ZKRACENE INFORMACE O LEČIVEM PŘÍPRAVKU HEXACIMA:

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 dle platného znění SPC.

HEXACIMA, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, HEXACIMA, injekční suspenze. Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární komponenta), hepatitidě B (rDNA), poliomyelitidě (inaktivovaná) a konjugovaná vakcína proti Haemophilus influenzae typu b (adsorbovaná). Léčivá látka: Jedna dávka1 (0,5 ml) obsahuje: Diphtheriae anatoxinum: ne méně než 20 mezinárodních jednotek (IU)2; Tetani anatoxinum: ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU)2; Antigeny Bordetelly pertusis: Pertussis anatoxinum 25 µg, Haemagglutininum filamentosum 25 µg; Virus Poliomyelitidis (inaktivovaný)3: typus 1 (Mahoney) 40 D jednotek antigenu4, typus 2 (MEF-1) 8 D jednotek antigenu4, typus 3 (Saukett) 32 D jednotek antigenu4; Antigenum tegiminis hepatitidis B5 10 µg; Haemophilus influenzae typu b polysaccharidum (Polynibosylribitolu phosphas) 12 µg, conjugata cum tetani anatoxinum 22-36 µg. Terapeutické indikace: K základnímu očkování a přeočkování kojenců a batolat ve věku od šesti týdnů proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, dětské obrně a invazivním onemocněním způsobeným bakterií Haemophilus influenzae typu b (Hib). Dávkování a způsob podání: Základní očkování: Základní očkování sestává ze dvou dávek (s intervalem nejméně 8 týdnů) nebo tří dávek (s intervalem nejméně 4 týdny) v souladu s oficiálními doporučeními. Jsou možná všechna očkovací schémata, včetně Rozšířeného programu imunizace WHO (WHO Expanded Program on Immunisation, EPI) v 6., 10., 14. týdnu bez ohledu na to, zda byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B. Přeočkování: Po 2dávkovém i 3dávkovém základním očkování musí být provedeno přeočkování. Přeočkování mají být provedena nejméně 6 měsíců po základním očkování v souladu s oficiálními doporučeními. Minimálně musí být podána vakcína s Hib složkou. Pokud byla vakcína proti hepatitidě B při narození podána, může být k přeočkování použita vakcína Hexacima nebo pentavalentní DTaP-IPV/Hib vakcína, a to po 3dávkovém základním očkování. Vakcína Hexacima může být použita k přeočkování osob, které byly již dříve očkovány jinou hexavalentní vakcínou nebo pentavalentní vakcínou DTaP-IPV/Hib společně s monovalentní vakcínou proti hepatitidě B. Další pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost vakcíny Hexacima u kojenců mladších než 6 týdnů nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Žádné údaje nejsou k dispozici u starších dětí. Způsob podání: Intramuskulární podání. Doporučené místo vpichu je přednostně anterolaterální horní část stehna a deltový sval u starších dětí (možno od věku 15 měsíců). Kontraindikace: Anafylaktická reakce po předchozím podání vakcíny Hexacima v anamnéze. Přecitlivělost na kteroukoli složku vakcíny, na stopová množství glutaraldehydu, formaldehydu, neomycinu, streptomycinu a polymyxinu B, na jakoukoli vakcínu proti pertusi nebo přecitlivělost po předchozím podání vakcíny Hexacima nebo vakcíny obsahující stejné složky. Přerušit očkování proti pertusi u osob, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku (celobuněčnou nebo acelulární vakcínou proti pertusi) vyskytla encefalopatie neznámé etiologie a očkovat dále jen vakcínami proti difterii, tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib. Vakcína proti pertusi by neměla být podávána osobám trpícím nekontrolovanými neurologickými poruchami nebo epilepsií, a to dokud není stanoven léčebný režim, není stabilizován stav a pokud přínosy vakcinace jednoznačně nepřevažují nad riziky. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Hexacima nechrání proti infekci vyvolané jinými patogeny, než jsou C. diphtheriae, C. tetani, B. pertussis, virus hepatitidy B, poliovirus nebo Haemophilus influenzae typu b. Lze však předpokládat, že očkování ochrání i proti infekci hepatitidou D, protože se hepatitida D (vyvolaná delta agens) při absenci infekce hepatitidy B nevyskytuje. Hexacima nechrání proti nákaze hepatitidou způsobenou jinými patogeny, jako jsou viry hepatitidy A, C a E nebo jinými patogeny jater ani proti onemocněním způsobeným jinými typy H. influenzae ani proti meningitidě jiného původu. Očkování má být odloženo u osob se středně závažným až závažným akutním horečnatým onemocněním nebo infekcí. Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Hexacima. Údaje pro předčasně narozené děti nejsou k dispozici. Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být u osob s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve vakcína aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po i.m. může dojít ke krvácení. Interakce: Údaje týkající se současného podávání vakcíny Hexacima a pneumokokové polysaccharidové konjugované vakcíny, kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vakcíny proti rotaviru, konjugované vakcínou proti meningokokům C nebo konjugované vakcínou proti meningokokům skupiny A, C, W-135 a Y neprokázaly klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi na žádný z antigenů. Může dojít ke klinicky relevantnímu ovlivnění protilátkové odpovědi na vakcínu Hexacima a vakcínu proti planým neštovicím, a tyto vakcíny by neměly být podávány současně. Při současném podávání jiné vakcíny má být očkování provedeno do odlišných míst vpichu. Nemíchat s žádnými jinými vakcínami nebo jinými parenterálně podávanými léčivými přípravky. S výjimkou případu imunosupresivní terapie nebyly hlášeny žádné významné klinické interakce s jinými typy léčby nebo biologickými přípravky. Fertilita, těhotenství a kojení: Vakcína není určena k podávání ženám v reprodukčním věku. Nežádoucí účinky: Nechutenství (snížená chuť k jídlu), pláč, spavost, bolest, zarudnutí a otok v místě vpichu, podrážděnost, pyrexie (horečka $\geq 38,0$ °C), zvracení, abnormální pláč (dlouhotrvající pláč), průjem, indurace v místě vpichu, hypersenzitivní reakce, uzlík v místě vpichu, pyrexie (horečka $\geq 39,6$ °C). Balení: Hexacima v předplněných injekčních stříkačkách: 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pistovou zátkou (halobutyl) a víčkem (halobutyl), bez jehly, s jednou nebo dvěma samostatnými jehlami. Velikost balení: 1 nebo 10. Hexacima v lahvičkách: 0,5 ml suspenze v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (halobutyl), velikost balení: 10. Uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Držitel rozhodnutí o registraci: Sanofi Pasteur SA, 2, Avenue Pont Pasteur, 69007 Lyon, Francie. Registrační číslo: EU/11/13/828/001-007. Datum poslední revize textu: 28.4.2016.

1 adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý (0,6 mg Al3+); 2 jako spodní mez spolehlivosti ($p=0,95$); 3 pomnoženo na Vero buňkách; 4 nebo ekvivalentní množství antigenu stanovené vhodnou imunochemickou metodou; 5 vyrobeno rekombinantní DNA technologií v kvasinkových buňkách Hansenula polymorpha

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtete Souhrn údajů o přípravku. Přípravek určen k základnímu očkování a přeočkování dětí. Hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Přednáška byla vytvořena za podpory firmy Sanofi Pasteur