FICHA TÉCNICA
PROQUAD

1. Denominación distintiva
PROQUAD

2. Denominación genérica

Vacuna de virus vivos contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

3. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada dosis de 0.5 mL contiene no menos de 3.00 log $DICC_{50}$ (dosis media infectante de cultivo de tejidos dosis infectiva en cultivos celulares al 50%) de virus del sarampión, 4.30 log $DICC_{50}$ de virus de la parotiditis, 3.00 log DICT50 $DICC_{50}$ de virus de la rubéola, y por lo menos 3.99 log de unidades formadoras de placa del virus Oka/Merck de varicela.

4. Forma farmacéutica

Suspensión

5. Datos clínicos

5.1 Indicaciones terapéuticas

ProQuad está indicada para vacunar simultáneamente contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela a niños de 12 meses a 12 años de edad

5.2 Posología y vía de administración

Dosificación
Los niños de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad por vía subcutánea.

Si de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables se va a administrar una segunda dosis de una vacuna contra el sarampión, se puede usar ProQuad para administrar esa dosis.

Si se administra la primera dosis de una vacuna contra el sarampión entre los seis y los doce meses de edad (en una situación de riesgo como un brote de sarampión, o debido a las recomendaciones oficiales), los anticuerpos maternos circulantes pueden disminuir la respuesta a la vacuna, por lo que se debe administrar

otra dosis de la vacuna contra el sarampión cuando el niño tenga más de 12 meses. Se puede administrar una tercera dosis de esa vacuna si así lo indican las recomendaciones oficiales.

Debe pasar por lo menos un mes entre una dosis de M-M-R II y la administración de ProQuad. Si por algún motivo es necesario administrar una segunda dosis de una vacuna contra la varicela, debe pasar por lo

menos un mes entre las dos dosis.

No se administre inmunoglobulina (IG) o inmunoglobulina anti-varicela/zóster al mismo tiempo que ProQuad

Método de administración

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA. NO SE INYECTE POR VÍA INTRAVASCULAR.
Esta vacuna se debe inyectar en la región deltoidea del brazo o en el tercio superior de la cara antero-externa del muslo.

a. Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo la gelatina.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, o cualquier otra neoplasia maligna que afecte el sistema hematopoyético, la médula ósea o el sistema linfático.

Tratamientos inmunosupresores (incluyendo dosis altas de corticosteroides); sin embargo, ProQuad no está contraindicada en personas que estén recibiendo corticosteroides tópicos o en dosis bajas, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma, ni en personas que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo (por ejemplo, en la enfermedad de Addison). En personas que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides la vacunación con una vacuna de virus vivos atenuados (como la de la varicela) puede ocasionar una erupción cutánea más extensa o la enfermedad diseminada. Las personas que están recibiendo medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas.

Estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida, incluyendo la inmunosupresión asociada con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de la inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunitarias

celulares y estados de hipogammaglobulinemia y disgammaglobulinemia. Se ha reportado encefalitis sarampionosa con cuerpos de inclusión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la diseminación del virus de vacunas contra el sarampión en pacientes con gran deficiencia inmunológica que fueron vacunados inadvertidamente con vacuna que contenía el virus del sarampión.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la capacidad inmunitaria de quien va a recibir la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre de más de 38.5°C; sin embargo, la fiebre baja no es por sí misma una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; hasta ahora, se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si se vacuna a mujeres que ya han pasado de la pubertad, deben evitar embarazarse en los tres meses siguientes a la vacunación.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Generales

Se deben tener los medios terapéuticos adecuados, incluyendo adrenalina inyectable (al 1:1,000), para usarlos inmediatamente si ocurre una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben tomar las debidas precauciones al administrar ProQuad a personas con antecedentes personales o familiares de convulsiones, con antecedentes de lesión cerebral, o con cualquier otra condición en la que se deba evitar el estrés causado por la fiebre. El médico debe vigilar el aumento de temperatura que puede ocurrir después de la vacunación

No se han determinado la seguridad y la eficacia de ProQuad en personas infectadas con virus de la inmunodeficiencia humana, con o sin manifestaciones de inmunosupresión

Se desconoce la duración de la protección contra la infección por sarampión, parotiditis, rubéola o varicela tras la vacunación con ProQuad

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con ProQuad no proteja a todas las personas a las que se les aplica.

Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles, Del. Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810 Tel. 5080-5200 Ext.

Transmisión

La mayoría de las personas susceptibles a las que se ha administrado la vacuna contra la rubéola han excretado por la nariz o por la garganta pequeñas cantidades del virus de la rubéola vivo atenuado, 7 a 28 días después de la vacunación. No hay ninguna prueba confirmada de que ese virus sea transmitido a las personas susceptibles que estén en contacto con las vacunadas. Por lo tanto, la transmisión por contacto personal estrecho, aunque aceptada como una posibilidad teórica, no es considerada un riesgo importante. Sin embargo, sí se ha comprobado la transmisión del virus de la vacuna contra la rubéola a lactantes por la leche materna.

No ha habido ningún reporte de transmisión del virus del sarampión de la cepa más atenuada Edmonston de Enders o de virus de la parotiditis de la cepa Jeryl Lynn® de un vacunado a un contacto susceptible.

La experiencia obtenida con VARIVAX después de su comercialización sugiere que en casos raros el virus de la

varicela de la vacuna se puede transmitir de los vacunados sanos (que desarrollan o no una erupción semejante a la varicela) a los contactos y a las personas en alto riesgo susceptibles, las cuales incluyen:

- Personas inmunocomprometidas
- Mujeres embarazadas sin antecedentes comprobados de varicela o evidencia de laboratorio que indique que ya la han padecido;
- Recién nacidos de madres sin antecedentes comprobados de varicela o evidencia de laboratorio que indique que ya la han padecido.

Las personas vacunadas con ProQuad deben tratar de evitar hasta por seis semanas después de la vacunación el contacto estrecho con personas en alto riesgo susceptibles a la varicela. En circunstancias en las que ese contacto es inevitable, se debe sopesar el riesgo potencial de la transmisión del virus de la vacuna con el de contraer y transmitir el virus de la varicela natural.

Hipersensibilidad al huevo

Las vacunas de virus vivos contra sarampión y parotiditis son producidas en cultivos de células de embrión de pollo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas o anafilactoides u otras reacciones inmediatas (como urticaria, hinchazón de la boca y la garganta, disnea, hipotensión o choque) consecutivas a la ingestión de huevo pueden estar en mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato al recibir vacunas que contengan trazas de antígeno de embrión de pollo. En esos casos se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de aplicar la vacuna. Se puede vacunar a esas personas con extrema precaución y teniendo a mano el tratamiento adecuado en caso de que presenten una reacción.

Trombocitopenia

No hay información clínica disponible acerca del desarrollo o agravamiento de la trombocitopenia en personas vacunadas con ProQuad. Se han reportado casos de trombocitopenia en la experiencia post comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, los casos de trombocitopenia han sido reportados después de la vacunación primaria o la revacunación con la vacuna contra sarampión; con la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola y con la vacuna contra la varicela. Sin embargo, la experiencia post-comercialización con la vacuna de virus vivos contra sarampión, parotiditis y rubéola indica que en las personas que ya tienen trombocitopenia ésta puede empeorar tras la administración de la vacuna. Además, las personas que presentaron trombocitopenia tras la primera dosis de una vacuna de virus vivos contra sarampión, parotiditis y rubéola pueden presentar trombocitopenia al repetir la dosis. Se puede evaluar el estado serológico para determinar si es necesario aplicar dosis adicionales de la vacuna. En esos casos se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de administrar .

Profilaxis después de la exposición al contagio

No hay información clínica disponible sobre la administración de ProQuad después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola o varicela. Sin embargo, se ha demostrado profilaxis para sarampión y varicela después de la exposición con una vacuna que contiene virus del sarampión y una vacuna contra la varicela, respectivamente, cuando se administraron a los individuos susceptibles dentro de los 3 días de la exposición.

Mujeres en edad reproductiva
Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación

Adolescentes y adultos
No hay información clínica disponible sobre la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de ProQuad en adolescentes y adultos.

Prueba de tuberculina
Se ha reportado que las vacunas monovalentes de virus vivos atenuados contra sarampión, parotiditis o rubéola pueden disminuir temporalmente la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a hacer la prueba de la tuberculina, se deberá hacer antes o al mismo tiempo que se aplique ProQuad, o por lo menos cuatro a seis semanas después.

Tuberculosis
Los niños bajo tratamiento antituberculoso no han experimentado exacerbación de la enfermedad al administrarles vacuna de virus vivos atenuados contra el sarampión; hasta ahora, no se ha reportado ningún estudio sobre el efecto de las vacunas de virus del sarampión en niños tuberculosos no tratados.

Albúmina
Este producto contiene albúmina derivada de sangre humana. Aunque existe un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), nunca se ha identificado un caso de transmisión de CJD o de enfermedades virales asociado con el uso de albúmina.

Empleo en niños
No se ha estudiado a ProQuad en niños menores de 12 meses, y no se recomienda administrarlo en ese grupo de edad.

5.5Interacciones medicamentosas y de otro género

Debe pasar por lo menos un mes entre una dosis de M-M-R II y una dosis de ProQuad. Si por algún motivo es necesario administrar una segunda dosis de una vacuna contra la varicela, debe pasar por lo menos un mes entre las dos dosis.

La administración de inmunoglobulinas (IG) al mismo tiempo que ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación se debe posponer por lo menos tres meses después de transfusiones de sangre o de plasma o de administrar inmunoglobulinas. Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión de sangre o plasma o la administración de IG y la vacunación variará según el tipo de transfusión o la indicación y la dosis de inmunoglobulina (por ejemplo, cinco meses en el caso de inmunoglobulina anti-varicela/zóster).

Durante el mes siguiente a la administración de ProQuad no se debe administrar ninguna inmunoglobulina,

incluyendo la inmunoglobulina anti-varicela/zóster, a menos que los beneficios de su uso sean mayores que los de la vacunación.

Se debe evitar el uso de salicilatos durante las seis semanas siguientes a la vacunación con ProQuad, debido a que se ha reportado el síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección con la varicela natural.

La cuarta dosis de vacuna DTPa (difteria, tétanos y pertussis acelular) está indicada en niños de 15 meses de edad y mayores. Información limitada sugiere que a esos niños se les puede administrar ProQuad al mismo tiempo, inyectándola en un sitio diferente que DTPa (para los niños menores de 15 meses,).

Resultados de estudios clínicos indican que ProQuad puede ser administrada al mismo tiempo que la vacuna contra *Haemophilus* b (conjugada con proteína meningocócica) y vacuna recombinante contra hepatitis B, vacuna neumocócica conjugada y vacuna (inactivada) contra hepatitis A.

No hay información sobre la administración simultánea de ProQuad y vacuna de virus inactivado contra la poliomielitis.

5.6 Manifestaciones y manejo de la sobredosis o ingesta accidental

No hay información acerca de la sobredosificación.

5.7 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia
Embarazo Categoría C.

Embarazo

No se han realizado estudios con ProQuad en mujeres embarazadas. No se sabe si ProQuad puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. Por consiguiente, no se debe administrar ProQuad a mujeres embarazadas, y se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Al aconsejar a mujeres que hayan sido vacunadas inadvertidamente mientras estaban embarazadas o que se han embarazado menos de tres meses después de la vacunación, el médico debe tener en cuenta lo siguiente: (1) Los reportes han indicado que el contraer sarampión natural durante el embarazo aumenta los riesgos para el feto, pues aumentan los abortos espontáneos, la mortalidad fetal, los defectos congénitos y los nacimientos prematuros. Aunque no existen estudios adecuados sobre los efectos de la cepa atenuada (vacuna) del virus del sarampión durante el embarazo, sería prudente suponer que dicha cepa también puede tener efectos adversos sobre el feto; (2) la infección por el virus de la parotiditis durante el primer trimestre del embarazo puede aumentar la incidencia de abortos espontáneos. Aunque se ha comprobado que el virus de

la vacuna contra la parotiditis infecta la placenta y al feto, no hay ninguna prueba de que cause malformaciones congénitas en los seres humanos; (3) en una investigación de diez años en más de 700 mujeres embarazadas que recibieron vacuna contra la rubéola tres meses antes o después de la concepción

(189 de las cuales recibieron la cepa Wistar RA 27/3), ninguno de los recién nacidos presentó anormalidades compatibles con el síndrome de rubéola congénita, y (4) a veces la varicela natural puede causar daños al feto.

Lactancia

No se sabe si los virus del sarampión, parotiditis y varicela son excretados en la leche humana. Los estudios han mostrado que después del parto las mujeres lactantes vacunadas con vacuna de virus vivos atenuados contra rubéola pueden excretar el virus en la leche y transmitirlo al lactante. Ninguno de los lactantes con evidencia serológica de infección de rubéola presentó enfermedad grave; sin embargo, uno de ellos tuvo trastornos clínicos leves típicos de la rubéola adquirida. Por lo tanto, se debe vigilar al lactante si inadvertidamente se administra ProQuad a una mujer que está amamantando.

5.8 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No hay información que sugiera que ProQuad afecta la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

5.9 Reacciones secundarias y adversas

Niños de 12 a 23 meses de edad

En los estudios clínicos se administró ProQuad sola a 4,497 niños de 12 a 23 meses de edad, y fue generalmente bien tolerada.

En los estudios clínicos se comparó la seguridad de ProQuad con la de M-M-R II y VARIVAX administradas al mismo tiempo en sitios diferentes, y se vigiló a los niños hasta por 42 días después de la vacunación. Las únicas reacciones adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron con una incidencia significativamente mayor con ProQuad que con la administración simultánea de M-M-R II y VARIVAX en sitios diferentes fueron fiebre (≥38.9°C equivalente bucal o anormal) (21.5% versus 14.9%, respectivamente) y erupción cutánea similar a la del sarampión (3.0% versus 2.1%, respectivamente). Tanto la fiebre como la erupción similar al sarampión ocurrieron usualmente en los cinco a doce días siguientes a la vacunación, duraron poco tiempo y cesaron sin ninguna secuela a largo plazo. Los niños que recibieron ProQuad tuvieron dolor/hiperestesia/alodinia en el sitio de la inyección con una incidencia estadísticamente menor que los que recibieron M-M-R II y VARIVAX al mismo tiempo en sitios diferentes (22.0% versus 26.7%, respectivamente). La única reacción adversa en el sitio de la inyección que fue más frecuente entre los que recibieron ProQuad que entre los que recibieron M-M-R II y VARIVAX fue erupción en el sitio de la inyección (2.3% versus 1.5%, respectivamente).

El investigador reportó como relacionadas con la vacuna después de una sola dosis de ProQuad las siguientes reacciones adversas (excluyendo las reacciones únicas que tuvieron una incidencia ≤0.02%). En los estudios clínicos se preguntó la presencia de varias de las reacciones adversas, las cuales se identifican con el símbolo †.

[Muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100, <1/10); poco comunes (≥1/1,000, <1/100); raras (≥1/10,000, <1/1,000)]

Infecciones e infestaciones
Comunes: Infección respiratoria superior
Poco comunes: Gastroenteritis, otitis, otitis media, faringitis, varicela†, infección viral
Raras: Bronquiolitis

Trastornos sanguíneos y linfáticos
Raros: Linfadenopatía

Trastornos metabólicos y nutricionales
Poco comunes: anorexia

Trastornos psiquiátricos
Comunes: Irritabilidad
Poco comunes: Llanto, insomnio, trastornos del sueño
Raros: Aferrarse, cambios emocionales

Trastornos neurológicos
Poco comunes: Convulsión febril, somnolencia
Raros: Ataxia

Trastornos oculares
Raros: Conjuntivitis, lagrimeo, molestias visuales

Trastornos vasculares
Raros: Rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Raros: Tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Trastornos gastrointestinales
Comunes: Diarrea
Poco comunes: Vómito
Raros: Náusea

Trastornos cutáneos y subcutáneos
Comunes: Erupción semejante a la del sarampión†, erupción, erupción similar a la varicela†, exantema viral
Poco comunes: Dermatitis (incluyendo por contacto, atópica y del pañal), miliaria rubra, erupción similar a la rubéola†, urticaria
Raros: Acné, erupción medicamentosa, eccema, eritema

Trastornos generales y en el sitio de la inyección
Muy comunes: Fiebre ≥38.9°C (equivalente bucal o anormal)†, eritema† o dolor/hiperestesia/alodinia† en el sitio de la inyección
Comunes: Equimosis o hinchazón† en el sitio de la inyección
Poco comunes: Astenia/fatiga, erupción en el sitio de la inyección†, malestar general, dolor
Raros: Síndrome gripal, induración o sensación de calor en el sitio de la inyección, dolor/hiperestesia/alodinia

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento
Raras: Contusión

Otras experiencias adversas

Además, a continuación se resumen las experiencias adversas reportadas con el uso post-comercialización de ProQuad y/o en los estudios clínicos y/o el uso post-comercialización de MMR II, las vacunas que lo componen y VARIVAX®, sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia.

Infecciones e infestaciones
Sarampión atípico, candidiasis, celulitis, epididimitis, herpes zóster, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección cutánea, varicela (cepa de varicela)

Trastornos sanguíneos y linfáticos

Anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunitario
Reacción anafilactoide, anafilaxis y signos relacionados como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico, anafilaxis en personas con o sin antecedentes de alergia

Trastornos psiquiátricos
Agitación, apatía, nerviosismo

Trastornos neurológicos
Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (véase más adelante), parálisis facial de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, sueños anormales, encefalitis (véase más adelante), encefalopatía (véase más adelante), síndrome de Guillain-Barré, cefalea, hipersomnia, encefalitis

sarampionosa con cuerpos de inclusió, parálisis oculares, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante subaguda (véase más adelante), síncope, mielitis transversa, temblor

Trastornos oculares
Edema palpebral, irritación, retinitis necrotizante (reportada solamente en pacientes inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastornos del oído y laberinto
Dolor de oído, sordera neural

Trastornos vasculares
Extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Broncoespasmo, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta, sibilancias

Trastornos gastrointestinales
Dolor abdominal, flatulencia, sangre en heces, úlcera bucal

Trastornos cutáneos y subcutáneos
Eritema multiforme, púrpura de Henoch-Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, quemadura solar

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artritis y/o artralgia (usualmente pasajeras y rara vez crónicas [véase más adelante]), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en la cadera, la pierna o el cuello, hinchazón

Trastornos generales y en el sitio de la inyección
Trastornos en el sitio de la inyección (sensación pasajera de calor y/o de piquetes, eccema, edema/hinchazón, ronchas, cambios decolor, hematoma, induración, abultamiento, vesículas, reacción máculo-papular), inflamación, alteraciones en los labios, papilitis, aspereza/resequedad, rigidez, traumatismo, erupción semejante a la varicela, hemorragia en el sitio de la punción venosa, sensación de calor, aumento de la temperatura local

Se han reportado casos raros de muerte por diversas causas (en algunos casos desconocidas) tras la administración de vacunas contra sarampión, parotiditis y rubéola, pero no se ha determinado una relación causal con las vacunas en las personas sanas. No se reportó ninguna muerte ni secuela permanente en un estudio de vigilancia post-comercialización en Finlandia, en el que fueron vacunados con M-M-R II 1.5 millones de niños y adultos durante 1982 a 1993.

Se ha reportado aproximadamente un caso de encefalitis o encefalopatía por cada tres millones de dosis de la

vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola que contiene M-M-R II. La vigilancia post-comercialización de M-M-R II indica que los reportes de reacciones adversas graves como la encefalitis y la encefalopatía siguen siendo raros. El riesgo de esos graves trastornos neurológicos tras la administración de la vacuna de virus vivos contra el sarampión sigue siendo mucho menor que el de encefalitis y encefalopatía como complicaciones del sarampión natural (uno por cada 1,000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos vacunados inadvertidamente con vacuna que contiene sarampión, se han reportado encefalitis sarampionosa con cuerpos de inclusión, neumonitis y un desenlace fatal, como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de sarampión de la vacuna (ver CONTRAINDICACIONES); también se ha reportado infección diseminada por los virus de parotiditis y rubéola de la vacuna.

En la rubéola natural ocurren artralgia y/o artritis (usualmente pasajeras, rara vez crónicas) y polineuritis, que varían en frecuencia e intensidad según la edad y el sexo; son máximas en las mujeres adultas y mínimas antes de la pubertad. Tras la vacunación en niños, las reacciones articulares son generalmente poco frecuentes (0 a 3%) y de corta duración. En las mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgias son generalmente mayores que en los niños (12 a 20%) y las reacciones tienden a ser más intensas y duraderas.

Los síntomas pueden persistir durante algunos meses o, en casos raros, durante años. En mujeres adolescentes, la incidencia de las reacciones es intermedia entre la de los niños y la de las mujeres adultas. Aun en mujeres de mayor edad (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez dificultan las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección con rubéola natural y ha sido relacionada con la persistencia del virus y/o del antígeno viral, aislados de los tejidos corporales. Sólo en raros casos han presentado síntomas articulares crónicos las personas que han recibido la vacuna.

Ha habido reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en niños que no habían padecido el sarampión natural pero sí habían recibido la vacuna anti-sarampión. Algunos de esos casos pueden haber sido debidos a un sarampión no identificado durante el primer año de vida o, posiblemente, a la vacunación. Según la distribución calculada de la vacuna contra el sarampión en Estados Unidos, la frecuencia de la asociación de PEES con la vacunación contra el sarampión es aproximadamente de un caso por millón de dosis de vacuna distribuidas, mucho menor que la que ocurre en el sarampión natural, que es de 6 a 22 casos de PEES por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo controlado realizado por los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos sugieren que el efecto global de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger a los vacunados contra la PEES, pues el riesgo de presentar esta complicación es mayor con el sarampión natural.

Se han reportado casos de meningitis aséptica tras la vacunación contra sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre otras cepas de virus de vacunas contra parotiditis y la meningitis aséptica, no hay ninguna prueba de que la cepa Jeryl Lynn® de la vacuna esté relacionada con la meningitis aséptica.

Estudio observacional de seguridad post-comercialización

En un estudio observacional que incluyó a 69,237 niños de 12 meses a 12 años de edad vacunados con ProQuad, se evaluó la seguridad. Un grupo histórico de comparación incluyó 69,237 niños de edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) emparejados con sujetos que recibieron MMR II y VARIVAX® concomitantemente. El objetivo principal fue evaluar la incidencia de convulsiones febriles que ocurrieron dentro de varios intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que no habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola o varicela, ni tenían antecedentes de las infecciones naturales (N= 31,298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31,043 que eran de 12 a 23 meses de edad). También se evaluó la incidencia de convulsiones febriles en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con MMR II y VARIVAX® concomitantemente (N = 31,298, incluyendo 31,019 que eran de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En los estudios clínicos previos a la aprobación sanitaria, se observó un aumento en la fiebre de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) en comparación con MMR II y VARIVAX (dosis 1) administradas simultáneamente. En el estudio de vigilancia observacional post-comercialización, los resultados del análisis primario de seguridad revelaron un incremento de aproximadamente dos veces en el riesgo de convulsiones febriles en los mismos 5 a 12 días calendario después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0.70 por 1,000 niños) fue mayor que en los niños que recibieron MMR II y VARIVAX® concomitantemente (0.32 por 1,000 niños) [riesgo relativo (RR) 2.20; IC del 95%: 1.04, 4.65]. La incidencia de convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1.41 por 1,000 niños) fue similar a la observada en los niños que reciben MMR II y VARIVAX® concomitantemente [RR 1.10 (IC del 95%: 0.72, 1.69)]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad general revelaron que los riesgos de fiebre (RR = 1.89; IC del 95%: 1.67, 2.15) y erupción cutánea (RR = 1.68; IC del 95%: 1.07, 2.64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) en comparación con los que recibieron la primera dosis concomitante de MMR II y VARIVAX®, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas a las salas de urgencias fueron comparados entre el grupo que recibió ProQuad y el grupo de comparación histórica, y no se identificaron otros problemas de seguridad en este estudio.

Tabla 1. Convulsiones febriles confirmadas en los Días 5 a 12 y 0 a 30 después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) en comparación con la vacunación concomitante con MMR II y VARIVAX® (dosis 1) en niños de 12 a 60 meses de edad.

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31,298)		Cohorte MMR+V (N=31,298)		Riesgo Relativo (95% IC)
	n	Incidencia por 1000	n	Incidencia por 1000	
Días 5 a 12	22	0.70	10	0.32	2.20 (1.04, 4.65)
Días 0 a 30	44	1.41	40	1.28	1.10 (0.72, 1.69)

En este estudio observacional post-comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante los 5 a 12 días post-vacunación entre los 26,455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de MMR II y/o VARIVAX® (25,212 como segunda dosis de MMR II y VARIVAX, 1,056 como una segunda dosis de MMR II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, se dispuso de información general de

seguridad detallada de 25,212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de MMR II y VARIVAX®, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de esta información, realizado por un comité independiente externo de vigilancia de seguridad, no identificó ningún problema de seguridad específico.

6. Propiedades farmacológicas

6.1 Propiedades farmacodinámicas

Eficacia

No se han hecho estudios formales para evaluar la eficacia de ProQuad, pero en numerosos estudios se ha demostrado la eficacia de M-M-R II y de VARIVAX.

La eficacia de las vacunas contra sarampión, parotiditis y rubéola que componen ProQuad fue comprobada previamente en una serie de estudios controlados por el método doble ciego con las vacunas monovalentes producidas por Merck, que demostraron una elevada eficacia protectora. En esos estudios, la seroconversión contra sarampión, parotiditis y rubéola en respuesta a la vacunación fue paralela a la protección proporcionada por esas enfermedades. ProQuad induce tasas de respuestas de anticuerpos contra sarampión, parotiditis y rubéola similares a las observadas después de la vacunación con M-M-R II.

Se han distribuido más de 518 millones de dosis de M-M-R II en todo el mundo (de 1978 a 2007). El amplio uso de un programa de vacunación de dos dosis en Estados Unidos y países como Finlandia y Suecia ha disminuido más de 99% la incidencia de cada una de esas tres enfermedades. La vacunación contra sarampión, parotiditis y rubéola ha reducido significativamente la incidencia de esas enfermedades.

En los estudios clínicos combinados de VARIVAX, la eficacia protectora de la vacuna contra todas las formas de varicela fue de 81 a 100%. En un extenso estudio de casos y controles, se calculó que la vacuna tuvo una eficacia de 85% contra todas las formas de varicela y de 97% contra los casos moderadamente graves a graves. La eficacia estimada de la vacuna a largo plazo contra todas las formas de varicela en el transcurso de diez años fue de 94%. Se ha demostrado que las respuestas de anticuerpos contra el virus de la varicela de 5 unidades/mL o mayores en la prueba de glucoproteínas con inmunosorbente ligado a una enzima (gpELISA, una prueba sumamente sensible no disponible comercialmente) están muy relacionadas con la protección a largo plazo. Los estudios clínicos han mostrado que la vacunación con ProQuad induce tasas de respuestas de anticuerpos contra la varicela ≥5 unidades/mL en la prueba gpELISA, similares a las observadas después de la vacunación con VARIVAX.

Inmunogenicidad

Se estudió la inmunogenicidad de ProQuad en niños de 12 a 23 meses de edad sin antecedentes clínicos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela, en cuatro estudios clínicos con distribución al azar. La inmunogenicidad de ProQuad fue similar a las de las vacunas individuales que la componen (M-M-R II y VARIVAX) empleadas actualmente en la vacunación usual.

Estudios clínicos en 5,446 niños que recibieron ProQuad demostraron respuestas inmunes detectables contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en una gran proporción de ellos. La presencia de anticuerpos detectables fue determinada mediante una prueba de inmunosorbente ligado a una enzima (ELISA) suficientemente sensible en el caso del sarampión, la parotiditis (cepa natural y de la vacuna) y la rubéola, y mediante la prueba gpELISA para varicela. Después de una sola dosis de ProQuad, las tasas de respuestas a la vacuna fueron 97.4% contra sarampión, 95.8 a 98.8% contra parotiditis y 98.5% contra rubéola. La tasa de respuesta contra la varicela fue de 91.2% basándose en una respuesta de anticuerpos ≥5 unidades gpELISA/mL (se ha mostrado que esa tasa de respuesta está muy correlacionada con la protección prolongada largo plazo). Estos resultados fueron similares a las tasas de respuesta obtenidas tras la administración simultánea de M-M-R II y VARIVAX en sitios diferentes.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

Niños que recibieron una segunda dosis de ProQuad

En dos estudios clínicos, se les administró a 1,035 niños (un subgrupo de los 5,446 niños mencionados antes) una segunda dosis de ProQuad aproximadamente tres meses después de la primera. Las tasas de respuesta a la vacuna fueron 99.4% contra sarampión, 99.9% contra parotiditis, 98.3% contra rubéola y 99.4% contra varicela (≥5 unidades gpELISA/mL). El promedio geométrico de los títulos (GMTs) después de esa segunda dosis aumentó aproximadamente al doble contra sarampión, parotiditis y rubéola, y aproximadamente 41 veces más contra varicela. En esos estudios, las incidencias de reacciones adversas tras la segunda dosis de ProQuad fueron generalmente similares a, o menores que las observadas con la primera dosis. La incidencia de fiebre fue menor después de la segunda dosis.

Niños que recibieron ProQuad a los cuatro a seis años de edad después de la inmunización primaria con M-M-R II y VARIVAX

En un estudio clínico se evaluaron la inmunogenicidad y la seguridad de ProQuad en 799 niños de cuatro a seis años que habían recibido M-M-R II y VARIVAX por lo menos un mes antes de ingresar al estudio. Tras la administración de la dosis de ProQuad, los GMTs de anticuerpos contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela fueron similares a los obtenidos tras una segunda dosis de M-M-R II y de VARIVAX administradas al mismo tiempo en sitios diferentes a otro grupo de niños del mismo estudio. Además, los GMTs contra sarampión, parotiditis y rubéola fueron similares a los obtenidos después de una segunda dosis de M-M-R II administrada al mismo tiempo que un placebo a otro grupo de niños del mismo estudio. En este estudio, las tasas y tipos de reacciones adversas observados en el grupo que recibió ProQuad fueron generalmente similares a los observados en los grupos control.

Persistencia de la respuesta inmune

Se evaluó la persistencia de los anticuerpos un año después de la vacunación en un subgrupo de 2,108 niños incluidos en un estudio clínico. Las tasas de persistencia de anticuerpos 1 año después de la vacunación en los niños que recibieron una sola dosis de ProQuad fueron 98.9% (1,722/1,741) contra sarampión, 96.7% (1,676/1,733) contra parotiditis, 99.6% (1,796/1,804) contra rubéola, y 97.5% (1,512/1,550) contra varicela (≥5 unidades gpELISA/mL).

La experiencia con la vacuna M-M-R II demuestra que en la mayoría de los vacunados los anticuerpos contra sarampión, parotiditis y rubéola siguen siendo detectables 11 a 13 años después de la vacunación primaria. En los estudios clínicos en niños sanos que recibieron una dosis de VARIVAX, hubo anticuerpos detectables contra la varicela en la mayoría de los vacunados estudiados hasta diez años después de la vacunación.

Herpes zóster

En un estudio clínico, se reportaron dos casos de herpes zóster en 2,108 niños sanos de 12 a 23 meses de edad que fueron vacunados con ProQuad y estudiados durante un año. Ambos casos fueron leves y sin secuelas.

La incidencia reportada de herpes zóster en los vacunados con VARIVAX no es mayor que la determinada anteriormente en un estudio de población de niños sanos que habían padecido varicela natural. En los estudios clínicos se reportaron 12 casos de herpes zóster en 9,543 vacunados de 12 meses a 12 años de edad durante 84,414 personas-años de seguimiento, lo que representan una incidencia calculada de por lo menos 0.14 casos por 1,000 personas-años. Los 12 casos reportados después de la vacunación con VARIVAX fueron leves y sin secuelas. Actualmente se desconoce el efecto a largo plazo de VARIVAX sobre la incidencia de herpes zóster.

Profilaxis post-exposición

No hay información clínica disponible para ProQuad administrada después de la exposición a sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela; sin embargo, se ha demostrado profilaxis posterior a la exposición para sarampión y varicela con la vacuna contra sarampión y la vacuna contra el virus de la varicela, respectivamente. La vacunación de individuos susceptibles dentro de 3 días de exposición al sarampión de tipo natural puede proporcionar cierta protección. La vacunación de individuos susceptibles dentro de los 3 días de la exposición al tipo natural de la varicela puede prevenir una infección clínicamente aparente o modificar el curso de la infección. Además, hay información limitada que indica que la vacunación hasta 5 días después de la exposición a la varicela puede modificar la evolución de la infección.

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se reporta información

7. Datos farmacéuticos.

7.1 Lista de aditivos

Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene sacarosa, gelatina hidrolizada, cloruro de sodio, sorbitol, L-

glutamato monosódico, fosfato dibásico de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato monobásico de potasio, cloruro de potasio, fosfato dibásico de potasio, neomicina, rojo de fenol, agua estéril y otros ingredientes amortiguadores y del medio de cultivo. El producto no contiene ningún conservador.

7.2 Incompatibilidades
No se reporta información

7.3 Plazo de caducidad
18 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

7.4 Condiciones de conservación y almacenaje
Para asegurar que no ocurra ninguna pérdida de potencia, durante su transporte la vacuna se debe mantener a una temperatura de -20°C o menor, sin exceder temperaturas menores a -50 °C. El uso de hielo seco puede someter a ProQuad a temperaturas más frías de -50 °C.

Antes de reconstituirla, mantenga continuamente la vacuna liofilizada en un congelador (p.ej., portátil, libre de escarcha) hasta por 18 meses a una temperatura promedio de -15°C o menor. Cualquier congelador que sea confiable para mantener una temperatura promedio de -15°C o menos y tenga una puerta hermética separada es aceptable para conservar ProQuad.

Proteja la vacuna en todo momento de la luz, pues ésta puede inactivar los virus.

DESECHE LA VACUNA RECONSTITUIDA QUE NO SE HAYA ADMINISTRADO EN LOS 30 MINUTOS SIGUIENTES A SU RECONSTITUCIÓN. NO CONGELE LA VACUNA RECONSTITUIDA.

El diluyente se debe conservar por separado a temperatura ambiente (20-25°C) o en el refrigerador (2 a 8°C).

7.5 Presentaciones
Congelado:
Caja de cartón con 1 o 10 frascos ámpula etiquetados, con liofilizado (una dosis 0.5 mL) y caja con 1 o 10 frascos ámpula o jeringas prellenadas, etiquetada, con 0.7 mL de diluyente. Instructivo anexo.
Refrigerada:
Caja de cartón con 1 o 5 frascos ámpula etiquetados, con liofilizado (una dosis 0.5 mL) y 1 o 5 frascos ámpula o jeringas prellenadas, etiquetada, con 0.7 mL de diluyente. Instructivo anexo.

7.6 Leyendas de advertencia y precautorias
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo ni en la lactancia.
Proteja la vacuna de la luz.
Reporte las sospechas de reacción adversa a: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

8. Razón social y domicilio del titular del registro
Schering-Plough, S.A. de C.V.
Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Xochimilco, Ciudad de México, México.

9. Razón social y domicilio del fabricante del medicamento
Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, EUA
.

10. Razón social y domicilio del acondicionador
Presentación congelada
Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, EUA.

Presentación refrigerada
Envase primario
Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, EUA.

Acondicionamiento secundario
Merck Sharp & Dohme Corp.
Waardenweg 39, Haarlem, 2031 BN, Países Bajos.

11. Razón social y domicilio del distribuidor
Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.
Carretera México- Querétaro Km 34.5, Nave 6, interior 13, Col. Rancho San Isidro, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, México, México.

12. Número de registro
166M2006 SSA

13. Fecha de vigencia

18 de marzo de 2021

14. Fecha de la última actualización.
20 de marzo de 2019

14.1 Número de trámite asociado a dicha actualización.
193300CI050002