

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, FORMA FARMACÉUTICA****PROQUAD®**

VACUNA DE VIRUS VIVOS ATENUADOS CONTRA EL SARAMPIÓN, PAROTIDITIS, RUBÉOLA Y VARICELA

Polvo para Suspensión Inyectable

**2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS**

Cada vial contiene:

**Ingredientes activos:**

Virus del sarampión<sup>1</sup> cepa Enders' Edmonston (vivo, atenuado)  
no menos de 3.00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>\*

Virus de la parotiditis<sup>1</sup> cepa Jeryl Lynn™ (Nivel B) (vivo, atenuado)  
no menos de 4.30 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>\*

Virus de la rubeola<sup>2</sup> cepa Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado)  
no menos de 3.00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>\*

Virus de la varicela<sup>3</sup> cepa Oka/Merck (vivo, atenuado)  
no menos de 3.99 log<sub>10</sub> UFP\*\*

\* dosis que infecta al 50% de los cultivos tisulares

\*\*unidades formadoras de placa

(1) Producidos en células de embrión de pollo.

(2) Producidos en fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38).

(3) Producidos en células diploides humanas (MRC-5).

La vacuna puede contener trazas de albúmina humana recombinante (rHA, por sus siglas en inglés).

Esta vacuna contiene una cantidad mínima de neomicina. Véase la sección 3.3.

**Ingredientes inactivos:**

Excipientes c.s.p.

La vacuna contiene 16 miligramos de sorbitol por dosis. Véase la sección 3.4.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 5.1.

**3. INFORMACIÓN CLÍNICA****3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

ProQuad está indicado para la vacunación simultánea contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos a partir de los 12 meses de edad.

ProQuad se puede administrar a individuos a partir de los 9 meses de edad bajo circunstancias especiales (por ejemplo, para cumplir con los calendarios nacionales de vacunación, en situaciones de brotes o cuando se viaja a una región con alta prevalencia de sarampión; véase las secciones 3.2, 3.4 y 4.1).

### 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### Posología

ProQuad debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

- Individuos de 12 meses de edad a más  
Los individuos a partir de 12 meses de edad deben recibir dos dosis de ProQuad o una dosis única de ProQuad seguida de una segunda dosis de una vacuna monovalente de la varicela para asegurar una protección óptima contra la varicela (véase la sección 4.1). Debe transcurrir al menos un mes entre la primera y la segunda dosis de cualquier vacuna de virus vivos atenuados. Es preferible que la segunda dosis se administre dentro de los tres meses siguientes a la primera dosis.
- Individuos entre 9 y 12 meses de edad  
Los datos de inmunogenicidad y seguridad muestran que ProQuad se puede administrar a individuos entre 9 y 12 meses de edad, bajo circunstancias especiales (por ejemplo, de acuerdo a las recomendaciones oficiales o cuando se considera necesaria una protección temprana). En estos casos, los individuos deben recibir una segunda dosis de ProQuad, administrada con un intervalo mínimo de 3 meses, para asegurar una protección óptima contra el sarampión y la varicela (véase las secciones 3.4 y 4.1).
- Individuos menores de 9 meses de edad  
ProQuad no está indicado para este subgrupo de la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en niños menores de 9 meses de edad.

ProQuad puede usarse como segunda dosis en individuos que hayan recibido previamente la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola y la vacuna contra la varicela.

#### Método de administración

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular (IM, por sus siglas en inglés) o por vía subcutánea (SC, por sus siglas en inglés).

Los lugares que se prefieren para la inyección son la región anterolateral del muslo en niños más pequeños y la región deltoidea en niños mayores, adolescentes y adultos.

La vacuna debe administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con cualquier trastorno de coagulación.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento: véase la sección 5.6.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración, véase la sección 5.6.

**La vacuna no se debe inyectar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.**

### 3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier vacuna contra la varicela o vacuna contra el sarampión, parotiditis o rubéola, o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 5.1, incluyendo neomicina (véanse las secciones 2 y 3.4).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten al sistema hematopoyético y linfático.

Terapia inmunosupresora en curso (incluidas altas dosis de corticosteroides) (véase la sección 3.8). ProQuad no está contraindicado en individuos que estén recibiendo corticosteroides tópicos o dosis bajas por vía parenteral (por ejemplo, para profilaxis de asma o terapia de reemplazo).

Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave, agammaglobulinemia y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS, por sus siglas en inglés) o infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés) sintomática o un porcentaje de linfocitos T CD4+ específico de cada edad en niños menores de 12 meses: CD4+ < 25%, niños entre 12 y 35 meses: CD4+ <20%; niños entre 36 y 59 meses: CD4+ <15% (véase las secciones 3.4 y 3.8).

En individuos gravemente inmunocomprometidos que hayan sido vacunados inadvertidamente con una vacuna que contiene sarampión, se han informado casos de encefalitis por cuerpos de inclusión asociados a sarampión, neumonitis y resultados fatales como consecuencia directa de la diseminación de la infección viral debido a la vacuna contra el sarampión.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia hereditaria o congénita, a menos que se demuestre la capacidad inmunitaria del posible receptor de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada. Los niños sometidos a tratamiento contra la tuberculosis no han experimentado exacerbaciones de la enfermedad cuando han sido inmunizados con vacunas de virus vivos de sarampión. Hasta la fecha, no se han notificado estudios sobre el efecto de las vacunas del virus del sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

La vacunación debe posponerse durante cualquier enfermedad que presente fiebre > 38.5° C.

Embarazo. Además, se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación (véase la sección 3.6).

### 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado debería ser claramente registrado.

En caso de que se produzca una reacción anafiláctica poco frecuente después de la administración de la vacuna, siempre se debe disponer de un tratamiento y supervisión médica apropiados.

Además, la vacuna de virus vivos de sarampión y parotiditis se produce en cultivos de células de embrión de pollo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo pueden presentar un mayor riesgo de experimentar reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. La relación riesgo/beneficio potencial debe evaluarse cuidadosamente antes de considerar la vacunación en estos casos.

Se debe tomar las debidas precauciones cuando se administra ProQuad a personas con antecedentes personales o familiares de convulsiones, o con antecedentes de lesión

cerebral. El médico deberá estar alerta al aumento de la temperatura que puede producirse después de la vacunación (véase la sección 3.8).

Los individuos menores de 12 meses de edad que son vacunados con una vacuna que contiene sarampión durante brotes de sarampión o por otras razones pueden no responder a la vacuna debido a la presencia de anticuerpos circulantes de origen materno y/o a la inmadurez del sistema inmunológico (véase las secciones 3.2 y 4.1).

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación con ProQuad, ya que se ha notificado la aparición del síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo salvaje.

La vacunación con ProQuad puede que no ofrezca protección a todos los receptores de la vacuna.

#### Transmisión

En la mayoría de los individuos susceptibles, se ha presentado la excreción de pequeñas cantidades de virus vivos atenuados de la rubéola por la nariz o la garganta entre los 7 y 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada que indique que dichos virus se transmitan a personas susceptibles que estén en contacto con los individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través del contacto personal cercano, aunque aceptada como posibilidad teórica, no se considera un riesgo significativo; sin embargo, sí se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de la rubéola a lactantes a través de la leche materna sin ninguna evidencia de enfermedad clínica (véase la sección 3.6).

No existen informes de transmisión de la cepa Enders' Edmonston más atenuada del virus del sarampión o de la cepa Jeryl Lynn™ del virus de la parotiditis de los receptores de la vacuna a contactos susceptibles.

La experiencia tras la comercialización sugiere que la transmisión del virus (cepa Oka/Merck) resulte en infección por varicela, incluyendo enfermedad diseminada puede ocurrir en raras ocasiones entre los receptores de la vacuna (que desarrollen o no una erupción de tipo varicelosa) y contactos susceptibles a la varicela incluyendo individuos sanos, así como también a individuos de alto riesgo (véase la sección 3.8).

Se incluyen entre las personas de alto riesgo susceptibles a la varicela a:

- Individuos inmunocomprometidos (véase la sección 3.3),
- Mujeres embarazadas sin antecedente positivo documentado de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa,
- Recién nacidos de madres sin antecedente positivo documentado de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa.

Los receptores de la vacuna deberán intentar evitar, siempre que sea posible, estar en contacto cercano con personas de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias en las que sea inevitable el contacto con personas de alto riesgo susceptibles a la varicela, se deberá sopesar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de la varicela frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de la varicela de tipo salvaje.

### Trombocitopenia

Esta vacuna debe administrarse por vía subcutánea a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que puede producirse sangrado después de la administración por vía intramuscular en estos individuos.

En ensayos clínicos no se informaron casos de desarrollo o empeoramiento de trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han notificado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o de la revacunación con la vacuna contra el sarampión; la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola y la vacuna contra la varicela. La experiencia post-comercialización con la vacuna de virus vivos contra el sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia en curso pueden desarrollar una trombocitopenia más intensa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentaron trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna de virus vivo contra el sarampión, parotiditis y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con las siguientes dosis. Se puede evaluar el estado serológico para determinar si se necesita o no dosis adicionales de la vacuna. En estos casos debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de considerar la vacunación con ProQuad (véase la sección 3.8).

### Convulsiones febriles

En el período de tiempo de 5 a 12 días posteriores a la administración de la primera dosis de las vacunas tetravalentes contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela en niños, se observó un incremento del riesgo de convulsiones febriles en comparación con la administración concomitante de vacunas contra el sarampión, parotiditis, rubéola y la varicela (Véanse las secciones 3.8 y 4.1).

### Otras

La vacunación puede ser considerada en pacientes con determinadas deficiencias inmunológicas donde los beneficios superen los riesgos (pacientes asintomáticos con HIV, deficiencias de subclases de inmunoglobulina G (IgG, por sus siglas en inglés), neutropenia congénita, enfermedad granulomatosa crónica y enfermedades con déficit del complemento).

Los pacientes inmunocomprometidos que no tengan ninguna contraindicación para esta vacunación (véase la sección 3.3) podrían no responder tan bien como los pacientes inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos pacientes podrían adquirir sarampión, parotiditis, rubéola o varicela en caso de contacto, a pesar de la administración apropiada de la vacuna. Estos pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

### Profilaxis posterior a la exposición

No se dispone de datos clínicos sobre ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, la parotiditis, la rubéola o a la varicela. Sin embargo, la profilaxis posterior a la exposición para la varicela y el sarampión ha sido demostrada respectivamente con la

Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y las vacunas que contienen sarampión fabricadas por Merck & Co., Inc.

#### Sodio

Este producto farmacéutico contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis y es considerado esencialmente libre de sodio.

#### Potasio

Este producto farmacéutico contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis y es considerado esencialmente libre de potasio.

#### Sorbitol

El efecto aditivo de productos administrados concomitantemente que contienen sorbitol (o fructuosa) y la ingesta dietética de sorbitol (o fructuosa) deberían ser tomados en consideración.

Interferencia con pruebas de laboratorio: véase la sección 3.5.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

### **3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de una vacuna de virus vivos y ProQuad.

Los receptores de la vacuna deberán evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación con ProQuad (véase la sección 3.4).

No administrar inmunoglobulina (IG, por sus siglas en inglés) o Inmunoglobulina de Varicela-Zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) concomitantemente con ProQuad.

La administración de forma concomitante de inmunoglobulinas con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación debe ser aplazada durante al menos 3 meses después de una transfusión de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulinas (IG). Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o la administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación y con la dosis de IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

La administración de productos derivados de la sangre que contienen anticuerpos contra el virus de varicela zóster, incluida la VZIG u otras preparaciones de inmunoglobulinas, en el plazo de 1 mes después de una dosis de ProQuad puede reducir la respuesta inmune a la vacuna y reducir por ello su eficacia protectora. Por lo tanto, se deberá evitar la administración de cualquiera de estos productos dentro de 1 mes después de la dosis de ProQuad, a menos que su administración se considere esencial.

Se ha informado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis y rubéola administradas individualmente pueden dar lugar a una disminución temporal de la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, deberá administrarse en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos de 4 a 6 semanas después de la inmunización con ProQuad.

Uso concomitante con otras vacunas:

Los estudios clínicos han demostrado que ProQuad puede administrarse simultáneamente (pero en lugares de inyección diferentes) con Prevenar y/o la vacuna contra la hepatitis A, o con vacunas monovalentes o combinadas compuestas de antígeno de difteria, tétanos, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada o hepatitis B. En estos estudios clínicos, se demostró que las respuestas inmunes no se vieron afectadas. Los perfiles de seguridad de las vacunas administradas fueron comparables (véase la sección 3.8).

No existen datos suficientes que apoyen el uso de ProQuad con otras vacunas.

### 3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con ProQuad.

No se han realizado estudios con ProQuad en mujeres embarazadas. Se desconoce si ProQuad puede causar daño en el feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad reproductiva.

Se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación. Se debe advertir a las mujeres que estén intentando quedar embarazadas que pospongan esta decisión.

Lactancia

Los estudios han demostrado que las mujeres posparto en periodo de lactancia vacunadas con la vacuna de virus vivos atenuados de rubéola pueden secretar el virus en la leche materna y transmitirlo a los lactantes. Entre los lactantes con evidencia serológica de infección por rubéola, ninguno tuvo una enfermedad sintomática. No existe evidencia de que el virus de la vacuna contra la varicela se excrete en la leche materna. Se desconoce si el virus de la vacuna contra el sarampión o la parotiditis se secreta en la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere administrar ProQuad a una mujer que está dando de lactar.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre reproducción animal con ProQuad. No se ha evaluado el potencial de ProQuad para afectar a la fertilidad.

### 3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se espera que ProQuad tenga una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### 3.8 REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

En 5 ensayos clínicos, se administró ProQuad sin vacunas concomitantes a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. Los niños de estos estudios recibieron la actual formulación refrigerada estable o una formulación anterior de ProQuad. Los niños de estos estudios fueron monitoreados durante seis semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos formulaciones diferentes después de una dosis única. Las únicas reacciones adversas sistémicas relacionadas con la vacuna se notificaron con una tasa significativamente mayor en los individuos que recibieron la formulación anterior de ProQuad en comparación con los individuos que recibieron la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. y la Vacuna de Varicela de virus vivos

(Oka/Merck) fueron fiebre ( $\geq 39,4$  °C equivalente rectal o anormal) y erupción similar a la del sarampión. Tanto la fiebre como la erupción similar a la del sarampión usualmente ocurrieron dentro de los 5 a 12 días luego de la vacunación, fueron de corta duración y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Se reportó dolor/ sensibilidad al tacto/sensibilidad dolorosa en el lugar de la inyección a una tasa estadísticamente más baja en individuos que recibieron ProQuad.

La única reacción adversa relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que entre los receptores de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc., fue la erupción en el lugar de la inyección.

Después de administrar solo ProQuad en 7 ensayos clínicos, las tasas de fiebre observadas ( $\geq 39,4$  °C equivalente rectal) fluctuaron entre el 10.1% al 39.4%. En comparación, después de la administración concomitante de ProQuad con Prevenar y/o la vacuna contra la hepatitis A en 3 ensayos clínicos, las tasas de fiebre observadas ( $\geq 39,4$  °C equivalente rectal) fluctuaron entre el 15.2% y el 27.2%.

En un ensayo clínico en que se administró ProQuad de manera concomitante con Infanrix Hexa, las tasas de fiebre ( $\geq 38,0$  °C equivalente rectal) fueron del 69.3% después de la administración concomitante, del 61.1% después de administrar solamente ProQuad y del 57.3% después de administrar solo Infanrix Hexa; las tasas de fiebre ( $\geq 39,4$  °C equivalente rectal) fueron del 22.6% después de la administración concomitante, del 20.5% después de administrar solo ProQuad y del 15.9% después de administrar solo Infanrix Hexa.

El perfil de seguridad general de ProQuad fue comparable cuando se administró concomitantemente o solo.

#### Niños que recibieron una segunda dosis de ProQuad

En ocho estudios clínicos, las tasas globales de reacciones adversas después de una segunda dosis de ProQuad fueron generalmente similares a, o más bajas que, las observadas con la primera dosis. En tres de estos estudios, las tasas de eritema e hinchazón en el lugar de la inyección fueron significativamente más altas desde un punto de vista estadístico después de la segunda dosis que después de la primera dosis; sin embargo, en los cinco estudios restantes, las tasas de cada una de estas reacciones fueron similares después de la primera y la segunda dosis. La tasa de fiebre en los ocho estudios fue más baja después de la segunda dosis que después de la primera dosis.

#### Niños que recibieron ProQuad por vía intramuscular

Los perfiles generales de seguridad de las vías de administración IM y SC fueron comparables; sin embargo, un menor número de sujetos en el grupo IM experimentó reacciones adversas en el lugar de la inyección después de cada dosis (véase la sección 4.1 para conocer la descripción del estudio).

#### Niños que recibieron ProQuad entre los 4 y 6 años de edad después de una inmunización primaria con la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc.

Las tasas y tipos de reacciones adversas observadas en el grupo de estudio que recibió ProQuad fueron generalmente similares a aquellas observadas en los grupos que recibieron la vacuna de varicela de virus vivos (Oka/Merck) y la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. (véase la sección 4.1 para conocer la descripción del estudio).

No se han realizado estudios específicos en individuos a partir de 2 años de edad que no hayan recibido previamente vacunas contra el sarampión, parotiditis, rubéola y la varicela.



Los eventos adversos más frecuentes notificados con el uso de ProQuad fueron: reacciones en el lugar de la inyección que incluyen dolor/sensibilidad al tacto/sensibilidad dolorosa, enrojecimiento, inflamación o moretones; fiebre ( $\geq 39.4^{\circ}\text{C}$  equivalente rectal); irritabilidad; erupciones (como las erupciones de tipo sarampión, erupciones de tipo varicelosas y erupciones en el lugar de la inyección); infecciones del tracto respiratorio superior; vómitos y diarrea.

**b. Lista tabulada de reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas por el investigador como asociadas a la vacuna en individuos que recibieron una dosis única de ProQuad. Se requirieron varias reacciones adversas en los estudios clínicos y se designaron con el símbolo (‡). Además, se han notificado otros eventos adversos con el uso post-comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y con el uso post-comercialización de la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc., las vacunas monovalentes contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricadas por Merck & Co., Inc., o la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck). La frecuencia de estos eventos adversos se clasifica como “no conocida” cuando no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección del oído, Gastroenteritis, Otitis media, Faringitis, Infección viral, Sarpullido viral	Poco frecuente
Celulitis, Infección del tracto respiratorio, Infección de la piel, Amigdalitis, Varicela*‡, Conjuntivitis viral	Rara
Meningitis aséptica*, Encefalitis*, Epididimitis, Herpes zóster*, Infección, Sarampión, Orquitis, Parotiditis	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Leucocitosis, Linfadenopatía	Rara
Linfadenitis, Trombocitopenia	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad	Rara
Reacción anafilactoide, Reacción anafiláctica, Angioedema, Edema de cara y Edema periférico	No conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Disminución del apetito	Poco frecuente
Deshidratación	Rara
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Irritabilidad	Frecuente
Llanto, Trastorno del sueño	Poco frecuente
Apatía, Afectación, Inquietud	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Convulsión febril*, Somnolencia	Poco frecuente
Ataxia, Convulsión, Dolor de cabeza, Hiperquinesia, Hipersomnía, Letargo, Temblor	Rara
Parálisis de Bell, Accidente cerebrovascular, Mareos, Encefalopatía*, Síndrome de Guillain-Barré, Encefalitis por cuerpos de inclusión asociados a sarampión (véase la sección 3.3), Parálisis oculares, Parestesia, Polineuropatía, Panencefalitis esclerosante subaguda*, Síncopa, Mielitis transversa	No conocida

Reacciones adversas	Frecuencia
<b>Trastornos oculares</b>	
Conjuntivitis, Secreción ocular, Blefaritis, Irritación del ojo, Hinchazón del ojo, Hiperemia ocular, Lagrimeo aumentado, Molestia ocular	Rara
Edema de párpados, Neuritis óptica, Retinitis, Neuritis retrobulbar	No conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Dolor de oído	Rara
Sordera neurosensorial	No conocida
<b>Trastornos vasculares</b>	
Rubefacción, Palidez	Rara
Extravasación	No conocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos, Congestión del tracto respiratorio, Rinorrea	Poco frecuente
Trastornos sinusales, Estornudos, Sibilancia	Rara
Broncoespasmo, Bronquitis, Neumonitis (véase la sección 3.3), Neumonía, Rinitis, Sinusitis, Dolor orofaríngeo	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea, Vómitos	Frecuente
Dolor abdominal superior, Náuseas, Estomatitis	Rara
Dolor abdominal, Hematoquecia	No conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Erupción tipo sarampión <sup>‡</sup> , Erupción, Erupción tipo varicelosa <sup>‡</sup>	Frecuente
Dermatitis (tal como de contacto y atópica), Erupción tipo rubéola <sup>‡</sup> , Urticaria, Eritema	Poco frecuente
Sudor frío, Dermatitis exfoliativa, Erupción medicamentosa, Púrpura de Henoch-Schönlein, Sarpullido papular, Prurito, Decoloración de la piel, Lesiones de la piel, Erupción zosteriforme	Rara
Eritema multiforme, Paniculitis, Púrpura, Induración en la piel, Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Dolor del brazo, Rigidez musculoesquelética	Rara
Artritis, Artralgia*, Dolor musculoesquelético, Mialgia, Hinchazón	No conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Fiebre <sup>‡</sup> , eritema <sup>‡</sup> o Dolor/Sensibilidad al tacto/Molestias <sup>‡</sup> en el lugar de inyección	Muy frecuente
Equimosis o Hinchazón <sup>‡</sup> en el lugar de inyección, Erupción en el lugar de inyección <sup>‡</sup>	Frecuente
Astenia, Fatiga, Hemorragia en el lugar de inyección, Induración en el lugar de inyección, Masa en el lugar de inyección, Malestar	Poco frecuente
Enfermedad similar a la influenza, Exfoliación en el lugar de inyección, Decoloración en el lugar de inyección, Prurito en el lugar de inyección, Reacción en el lugar de inyección, Cicatriz en el lugar de inyección, Hipertermia, Dolor	Rara
Molestias en el lugar de inyección (Dolor, Edema, Urticaria, Hematoma, Induración, Masa, Vesículas), Inflamación, Papilitis,	No conocida
<b>Investigaciones</b>	
Pérdida de peso	Rara
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Contusión	Rara
<b>Circunstancias sociales</b>	
Alteración de los hábitos normales de vida	Rara

\*Se observaron casos de varicela causada por la cepa de la vacuna durante el uso post-comercialización de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck).

\*Véase la sección c

### c. Descripción de determinadas reacciones adversas

#### Meningitis aséptica

Se han notificado casos de meningitis aséptica después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre otras cepas de vacuna contra la parotiditis y la meningitis aséptica, no existe evidencia que relacione a la vacuna contra la parotiditis de la cepa Jeryl Lynn™ y la meningitis aséptica.

#### Complicaciones asociadas a la varicela

Las complicaciones de la varicela de la cepa de la vacuna incluyendo herpes zóster y la enfermedad diseminada como la meningitis aséptica y la encefalitis han sido notificadas en individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes.

#### Convulsiones febriles

Se han reportado convulsiones febriles en niños que recibieron ProQuad. En concordancia con los datos de los estudios clínicos sobre los tiempos de aparición de fiebre y erupción de tipo sarampión, un estudio observacional post-comercialización realizado en niños de 12 a 60 meses de edad reveló un incremento de aproximadamente dos veces (0.70 por 1000 frente a 0.32 por 1000 niños) en el riesgo de sufrir convulsiones febriles en el periodo de tiempo entre los días 5 y 12 después de una primera dosis de ProQuad (N=31,298), en comparación con la administración concomitante de la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. y la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) (N=31,298). Estos datos sugieren un caso adicional de convulsiones febril por cada 2600 niños vacunados con ProQuad comparado con la administración por separado de la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. y la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck). Estos datos fueron confirmados por un estudio observacional post-comercialización patrocinado por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos. En el periodo de 30 días luego de la vacunación no se observó un incremento del riesgo de sufrir convulsiones febriles (véase la sección 4.1).

#### Encefalitis y encefalopatía

En individuos gravemente inmunocomprometidos que han sido vacunados de forma inadvertida con la vacuna que contiene sarampión, se han notificado casos de encefalitis con cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y desenlace mortal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de la vacuna del sarampión (véase la sección 3.3); también se ha notificado infección diseminada por el virus de la vacuna de la rubeola y la parotiditis.

#### Panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, por sus siglas en inglés)

No existen evidencias de que la vacuna contra el sarampión pueda causar SSPE. Se han notificado casos de SSPE en niños sin antecedentes de infección por sarampión de tipo salvaje pero que habían recibido la vacuna contra el sarampión. Algunos de estos casos han podido aparecer como resultado de haber tenido sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente debido a la vacunación contra el sarampión. Los resultados de un estudio caso-control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos muestran que el efecto global de la vacuna contra el sarampión fue la protección contra SSPE mediante la prevención del sarampión con su riesgo inherente de SSPE.

#### Artralgia y/o artritis

La artralgia y/o artritis (normalmente transitorias y raras veces crónicas), y polineuritis son características de la infección por rubéola de tipo salvaje y varían en frecuencia y gravedad con la edad y el sexo, siendo mayores en mujeres adultas y menores en niños en edad

prepuberal. Las reacciones en las articulaciones tras la vacunación en niños son generalmente poco frecuentes (0 a 3%) y de corta duración. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 al 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones tienen una incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

#### Artritis crónica

La artritis crónica se ha asociado con la infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con el virus persistente y/o el antígeno vírico aislado de los tejidos corporales. Solo en raras ocasiones los vacunados desarrollaron síntomas articulares crónicos.

#### Casos de herpes zóster en estudios clínicos

En un ensayo clínico, se comunicaron 2 casos de herpes zóster en 2108 individuos sanos de edades comprendidas entre 12 y 23 meses que fueron vacunados con 1 dosis de ProQuad y controlados durante un año. Ambos casos fueron leves y no se informaron secuelas.

Los datos de seguimiento activo en niños vacunados con la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y controlados durante 14 años después de la vacunación no demostraron un incremento en la frecuencia de herpes zóster en comparación con los niños con varicela de tipo salvaje previa durante la época anterior a la vacunación. Estos datos de seguimiento sugieren en realidad que los niños vacunados contra la varicela pueden tener un menor riesgo de herpes zóster. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el efecto a largo plazo de la vacunación contra la varicela en la incidencia de herpes zóster. Actualmente no se dispone de datos a largo plazo con ProQuad (véase la sección 4.1).

#### Transmisión

En base al seguimiento post-comercialización, existe la posibilidad de que el virus (cepa Oka/Merck) de la vacuna de la varicela rara vez se transmita al entrar en contacto con personas vacunadas con ProQuad que desarrollen o no una erupción de tipo varicelosa (véase la sección 3.4).

#### d. Otras poblaciones especiales

##### Individuos inmunocomprometidos (véase la sección 3.3)

Se ha notificado tras la comercialización, casos de retinitis necrotizante en individuos inmunocomprometidos.

##### Informe de reacciones adversas sospechosas

Es importante notificar sobre sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización del producto farmacéutico. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de salud que informen cualquier reacción adversa sospechosa a MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L. al 411-5100.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

### **3.9 SOBREDOSIS**

Se ha notificado raramente la administración de una dosis de ProQuad más alta de la recomendada y el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado con la dosis recomendada de ProQuad.

## 4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacuna vírica; Código ATC: J07BD54.

#### Eficacia

No se han realizado estudios formales para evaluar la eficacia de ProQuad. Sin embargo, la eficacia de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y de la vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. ha sido demostrada en numerosos estudios.

La eficacia de los componentes del sarampión, parotiditis y rubéola de ProQuad fue previamente establecida en una serie de ensayos de campo controlados doble ciego con las vacunas monovalentes fabricadas por Merck & Co., Inc., que demostraron un alto grado de eficacia protectora. Estos estudios también establecieron que la seroconversión en respuesta a la vacunación contra el sarampión, parotiditis y rubéola va paralela a la protección de estas enfermedades. ProQuad obtiene tasas de respuesta de anticuerpos contra el sarampión, parotiditis y rubéola similares a las observadas después de la vacunación con la vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc.

Se han distribuido más de 518 millones de dosis por todo el mundo (1978-2007) de la vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. El uso extendido del programa de vacunación de 2 dosis en los Estados Unidos y en países como Finlandia y Suecia ha llevado a la reducción del 99 % de la incidencia de cada una de las 3 enfermedades indicadas.

En ensayos clínicos combinados de una dosis única de Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) en niños sanos, la eficacia protectora de la vacuna contra todos los grados de gravedad de la enfermedad de la varicela fluctuó entre el 81% y el 100%. En un estudio de gran tamaño de casos y controles, se estimó que la eficacia de la vacuna era del 85% contra todas las formas de varicela y del 97 % contra la enfermedad de moderadamente grave a grave.

En un estudio que comparó 1 dosis (N=1114) con 2 dosis (N=1102) de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck), la eficacia estimada de la vacuna contra todos los tipos de gravedad de la enfermedad de la varicela durante un período de observación de 10 años fue del 94% para 1 dosis y del 98% para 2 dosis ( $p < 0.001$ ). Durante el período de observación de 10 años, la tasa acumulativa de varicela fue del 7.5% después de 1 dosis y del 2.2% después de 2 dosis. La mayor parte de casos de varicela notificados en los receptores de 1 dosis o 2 dosis de la vacuna fueron leves.

Se ha demostrado que un título  $\geq 5$  unidades gpELISA/mL (gpELISA es una valoración muy sensible que no está disponible comercialmente) de respuesta de anticuerpos contra la varicela, en la valoración de inmunoabsorción de unión enzimática a glicoproteína, tiene una correlación muy alta con la protección a largo plazo. Los estudios clínicos han demostrado que la inmunización con ProQuad provoca tasas de respuestas de anticuerpos contra el virus de varicela  $\geq 5$  unidades gpELISA/mL similares a las observadas después de la vacunación con la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck).

#### Inmunogenicidad

La inmunogenicidad fue estudiada en niños de 12 a 23 meses de edad con un historial clínico negativo de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela que participaron en 5 ensayos clínicos

aleatorizados. La inmunogenicidad de la actual formulación refrigerada estable mostró ser similar a la inmunogenicidad de la formulación anterior de ProQuad seis semanas después de una dosis única de la vacuna. La inmunogenicidad de una dosis única de una formulación anterior de ProQuad fue comparable a la inmunogenicidad de una dosis única de las vacunas individuales de las que está compuesta (Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc.), las cuales se utilizan actualmente de forma rutinaria para la inmunización en algunos países.

Ensayos clínicos realizados en 6987 individuos que recibieron ProQuad demostraron respuestas inmunes detectables al sarampión, parotiditis, rubéola y a la varicela en una alta proporción de los individuos. La presencia de anticuerpos detectables fue evaluada por un ensayo de inmunoabsorción de unión enzimática (ELISA) apropiadamente sensible para sarampión, parotiditis (de tipo salvaje y cepas de la vacuna) y rubéola y por gpELISA para varicela. Después de una dosis única de ProQuad, las tasas de respuesta de la vacuna fueron del 97.7% para sarampión, de 96.3% a 98.8% para parotiditis y 98.8% para rubéola. Mientras que las tasas de seroconversión para varicela fueron uniformemente altas (97.9%-99.8% en todos los estudios), no se observó que la seroconversión se correlacionara bien con la protección. La tasa de respuesta a la vacuna fue del 90.9% (rango de 80.8% a 94.5%) para varicela en base a un título de anticuerpos después de la vacunación  $\geq 5$  unidades gpELISA/mL (título de anticuerpos que se ha visto que está altamente correlacionado con la protección a largo plazo). Estos resultados fueron similares a las tasas de respuesta inmune inducida por administración concomitante de una dosis única de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. en distintos lugares de inyección.

#### Evaluación de la inmunogenicidad en niños de 9 a 12 meses de edad en el momento de la primera dosis

Se llevó a cabo un estudio clínico con ProQuad administrado siguiendo un cronograma de 2 dosis administradas con un intervalo de 3 meses en 1,620 sujetos sanos de 9 a 12 meses de edad en el momento de la primera dosis. El perfil de seguridad después de las dosis 1 y 2 fue en general comparable para todas las cohortes de edad.

En el Grupo Completo de Análisis (sujetos vacunados independientemente de su título basal de anticuerpos) se obtuvieron altas tasas de seroprotección de más del 99% para la parotiditis, rubéola y varicela después de la dosis 2, sin considerar la edad de los vacunados en el momento de la primera dosis. Después de las dos dosis, las tasas de seroprotección contra el sarampión fueron del 98.1% cuando la primera dosis se administró a los 11 meses, en comparación con el 98.9% cuando la primera dosis se administró a los 12 meses (objetivo del estudio de no inferioridad cumplido). Después de dos dosis, las tasas de seroprotección contra el sarampión fueron del 94.6% cuando la primera dosis se administró a los 9 meses, en comparación con el 98.9% cuando la primera dosis se administró a los 12 meses (objetivo del estudio de no inferioridad no cumplido).

Las tasas de seroprotección contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela 6 semanas después de la dosis 1 y 6 semanas después de la dosis 2 para el Grupo Completo de Análisis se incluyen en la siguiente tabla.

<b>Valencia (nivel de seroprotección)</b>	<b>Punto en el tiempo</b>	<b>Dosis 1 a los 9 meses / Dosis 2 a los 12 meses N = 527</b>	<b>Dosis 1 a los 11 meses / Dosis 2 a los 14 meses N = 480</b>	<b>Dosis 1 a los 12 meses / Dosis 2 a los 15 meses N = 466</b>

		Tasas de seroprotección [CI = 95%]	Tasas de seroprotección [CI = 95%]	Tasas de seroprotección [CI = 95%]
<b>Sarampión</b> (título ≥255 mIU/mL)	<b>Tras la dosis 1</b>	72.3% [68.2; 76.1]	87.6% [84.2; 90.4]	90.6% [87.6; 93.1]
	<b>Tras la dosis 2</b>	94.6% [92.3; 96.4]	98.1% [96.4; 99.1]	98.9% [97.5; 99.6]
<b>Parotiditis</b> (título ≥ 10 unidades Ab ELISA/mL)	<b>Tras la dosis 1</b>	96.4% [94.4; 97.8]	98.7% [97.3; 99.5]	98.5% [96.9; 99.4]
	<b>Tras la dosis 2</b>	99.2% [98.0; 99.8]	99.6% [98.5; 99.9]	99.3% [98.1; 99.9]
<b>Rubeola</b> (título ≥10 IU/mL)	<b>Tras la dosis 1</b>	97.3% [95.5; 98.5]	98.7% [97.3; 99.5]	97.8% [96.0; 98.9]
	<b>Tras la dosis 2</b>	99.4% [98.3; 99.9]	99.4% [98.1; 99.9]	99.6% [98.4; 99.9]
<b>Varicela</b> (título ≥5 unidades gpELISA/mL)	<b>Tras la dosis 1</b>	93.1% [90.6; 95.1]	97.0% [95.1; 98.4]	96.5% [94.4; 98.0]
	<b>Tras la dosis 2</b>	100% [99.3; 100]	100% [99.2; 100]	100% [99.2; 100]

Intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés)  
Unidades internacionales (IU, por sus siglas en inglés)

Los títulos de la media geométrica (GMTs, por sus siglas en inglés) contra la parotiditis, rubéola y varicela después de la dosis 2 fueron comparables en todas las categorías de edad, mientras que los GMTs contra el sarampión fueron inferiores en los sujetos que recibieron la primera dosis a los 9 meses de edad en comparación con los sujetos que recibieron la primera dosis a los 11 o 12 meses de edad.

#### Niños que recibieron una segunda dosis de ProQuad

En 2 ensayos clínicos, se administró una segunda dosis de ProQuad aproximadamente 3 meses después de la primera dosis a 1035 sujetos. Las tasas de respuesta de la vacuna fueron del 99.4% para el sarampión, 99.9% para la parotiditis, 98.3% para la rubéola y 99.4% para la varicela (≥ 5 unidades gpELISA/mL). Los títulos de la media geométrica (GMTs) después de la segunda dosis de ProQuad aumentaron aproximadamente 2 veces para el sarampión, la parotiditis y la rubéola y aproximadamente 41 veces para la varicela (para obtener información sobre la seguridad, véase la sección 3.8).

#### Niños que recibieron dos dosis de ProQuad por vía intramuscular o subcutánea

En un ensayo clínico, 405 niños recibieron dos dosis de ProQuad, por vía intramuscular o subcutánea. Dos dosis de ProQuad administradas por vía IM fueron tan inmunogénicas como dos dosis administradas por vía SC en términos de tasas de respuesta de anticuerpos y títulos de anticuerpos contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

#### Niños que recibieron ProQuad entre los 4 y 6 años de edad después de una vacunación primaria con la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc.

La inmunogenicidad y la seguridad de ProQuad fueron evaluadas en un ensayo clínico que incluía a 799 sujetos de 4 a 6 años que habían recibido la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. al menos 1 mes antes de su participación en el estudio. Después de la dosis de ProQuad, los GMTs para sarampión, parotiditis, rubéola y varicela fueron similares a las de una segunda dosis de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. administradas de forma

concomitante en lugares separados de inyección. Además, los GMTs para sarampión, parotiditis y rubéola fueron similares a los de una segunda dosis de la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. administrada concomitantemente con placebo (para obtener información de seguridad, véase la sección 3.8).

#### Persistencia de respuesta inmune

Se evaluó la persistencia de anticuerpos 1 año después de la vacunación en un subgrupo de 2108 sujetos incluidos en 1 ensayo clínico. Las tasas de persistencia de anticuerpos 1 año después de la vacunación en los receptores de una dosis única de ProQuad fueron del 98.9 % (1722/1741) para el sarampión, 96.7 % (1676/1733) para la parotiditis, 99.6 % (1796/1804) para la rubéola y 97.5 % (1512/1550) para la varicela ( $\geq 5$  unidades gpELISA/mL).

La experiencia con la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. demuestra que los anticuerpos contra el sarampión, parotiditis y rubéola son todavía detectables en la mayor parte de individuos de 11 a 13 años después de la primera dosis. En estudios clínicos que involucraban a sujetos sanos que recibieron 1 dosis de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck), los anticuerpos detectables contra la varicela estaban presentes en la mayor parte de individuos estudiados a los 10 años después de la vacunación.

#### Estudios observacionales de la efectividad a largo plazo de la vacuna de la varicela

Los datos de vigilancia procedentes de dos estudios observacionales de la efectividad realizados en Estados Unidos confirmaron que la vacunación generalizada contra la varicela reduce el riesgo de contraer varicela en aproximadamente un 90% y que la protección se mantiene durante al menos 15 años tanto en los individuos vacunados como en los no vacunados. Estos datos también sugieren que la vacunación contra la varicela puede reducir el riesgo de herpes zóster en los individuos vacunados.

En el primer estudio, un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo, se hizo un seguimiento de forma activa durante 14 años de aproximadamente 7.600 niños vacunados en 1995 con la vacuna de varicela en su segundo año de vida, con el objetivo de estimar la incidencia de la varicela y del herpes zóster. Durante el seguimiento completo, la incidencia de la varicela fue aproximadamente 10 veces menor entre los vacunados que entre los niños de la misma edad en la época previa a la vacunación (la efectividad estimada de la vacuna durante el periodo de estudio se situó entre el 73% y el 90%). En cuanto al herpes zóster, durante el periodo de seguimiento se produjeron menos casos de herpes zóster de lo esperado entre los vacunados contra la varicela a partir de las tasas en niños de la misma edad con varicela de tipo salvaje previa durante la época anterior a la vacunación (riesgo relativo = 0.61; CI 95%, 0.43-0.89). Los casos intercurrentes de varicela y herpes zóster fueron normalmente leves.

En un segundo estudio de seguimiento a largo plazo se llevaron a cabo cinco encuestas transversales de incidencia de varicela durante 15 años, desde 1995 (antes de la vacuna) hasta 2009, cada una a partir de una muestra aleatoria de aproximadamente 8,000 niños y adolescentes de 5 a 19 años de edad. Los resultados mostraron un descenso progresivo de las tasas de varicela hasta un total del 90% al 95% (aproximadamente de 10 a 20 veces) desde 1995 hasta 2009 en todos los grupos de edad, tanto en niños y adolescentes vacunados como en no vacunados. Además, se observó en todos los grupos de edad un descenso en las tasas de hospitalización por varicela de aproximadamente un 90% (unas 10 veces).

#### Estudio observacional de vigilancia de la seguridad post-comercialización

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69,237 niños de 12 meses a 12 años de edad vacunados con ProQuad y 69,237 niños iguales en un grupo de



comparación histórico que fueron vacunados concomitantemente con la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. y la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck). Además de evaluar la incidencia de convulsiones febriles ocurridas en los 30 días posteriores a la primera dosis (véase la sección 3.8), el estudio también evaluó la seguridad general de ProQuad en el periodo de 30 días después de la primera o segunda dosis. Aparte del incremento de las convulsiones febriles después de la primera dosis, no se identificó ningún problema de seguridad después de la primera o segunda dosis.

#### 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No aplicable.

#### 4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

No se han realizado estudios no-clínicos convencionales, pero no existen motivos de preocupación no-clínica que se considere relevante para la seguridad clínica además de la información incluida en las secciones de este inserto.

### 5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

#### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo:

- Sacrosa
- Gelatina hidrolizada
- Cloruro de sodio
- Sorbitol
- Medio 199
- L- Glutamato monosódico
- Fosfato de sodio (formas monobásica y dibásica)
- Bicarbonato de sodio
- Medio mínimo esencial Eagle
- Fosfato de potasio (monobásico y dibásico)
- Cloruro de potasio
- Neomicina
- Rojo de fenol
- Urea

Diluyente:

Agua para inyección

#### 5.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

#### 5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

#### 5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

Vacuna:

La vacuna liofilizada se debe almacenar y transportar refrigerada (entre 2°C y 8°C). Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

**NO ALMACENAR LA VACUNA LIOFILIZADA A TEMPERATURA AMBIENTE.**

Si inadvertidamente se almacena la vacuna liofilizada a temperatura ambiente (25°C), deberá descartarse.

Proteger la vacuna de la luz en todo momento, debido a que la exposición puede inactivar los virus de la vacuna.

Si no usa la vacuna reconstituida inmediatamente, almacenar a temperatura ambiente (25°C) protegido de la luz por un máximo de 30 minutos.

Descartar la vacuna reconstituida si no es utilizada dentro de los 30 minutos.

Diluyente:

Almacenar a temperatura ambiente (25°C) o refrigerado (2°C-8°C).

## 5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 01 vial de vidrio tipo I incoloro con polvo + 01 vial de vidrio tipo I incoloro con diluyente x 0.7 mL

Caja de cartón con 01 vial de vidrio tipo I incoloro con polvo + 01 jeringa de vidrio tipo I incoloro precargada con diluyente x 0.75mL + 1 aguja 25Gx5/8" y 1 aguja 23Gx1".

## 5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Antes de mezclar con el diluyente, el polvo de la vacuna es una masa cristalina compacta de color blanco a amarilla pálido. El diluyente es un líquido claro e incoloro. Cuando está completamente reconstituida, la vacuna es un líquido de color amarillo claro pálido a rosa claro.

Para la reconstitución de la vacuna utilizar únicamente el diluyente suministrado, ya que carece de conservantes o de otras sustancias antivíricas capaces de inactivar la vacuna.

Es importante usar jeringa y agujas estériles separadas para cada individuo con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Una aguja debe ser usada para la reconstitución y una aguja nueva separada para inyectar.

ProQuad no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas.

Instrucciones para la reconstitución

ProQuad con diluyente para reconstitución suministrado en un vial:

Extraer el contenido completo del vial con diluyente en una jeringa. Inyectar el contenido completo de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente para disolver completamente.

La vacuna reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o apariencia física anormal antes de su administración. En el caso de observar cualquiera de los anteriores, desechar la vacuna.

**Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de su reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. Deseche la vacuna reconstituida si no es utilizada en 30 minutos.**

**No congelar la vacuna reconstituida.**

Retirar el contenido completo del vial con la vacuna reconstituida en una jeringa, cambiar la aguja, e inyectar el volumen completo por vía subcutánea o intramuscular.

ProQuad con diluyente para reconstitución suministrado en una jeringa precargada:

Para sujetar la aguja, esta debe ser firmemente colocada en la punta de la jeringa y asegurada rotando un cuarto (90°) de vuelta.

Inyectar el contenido completo de la jeringa con diluyente en el vial conteniendo el polvo. Agitar suavemente para disolver completamente.

La vacuna reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o apariencia física anormal antes de su administración. En el caso de observar cualquiera de los anteriores, desechar la vacuna.

**Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de su reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. Deseche la vacuna reconstituida si no es utilizada en 30 minutos.**

**No congelar la vacuna reconstituida.**

Retirar el contenido completo del vial de la vacuna reconstituida en una jeringa, cambiar la aguja, e inyectar el volumen completo por vía subcutánea o intramuscular.

Cualquier producto farmacéutico o material de desecho no utilizado debe ser eliminado de acuerdo a los requerimientos locales.

#### **NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA**

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.  
Teléfono: 411-5100

**FECHA DE REVISIÓN: 09/2021**