

# Información para Prescribir Amplia

## ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

### I. Denominación distintiva

ProQuad®

### II. Denominación genérica

Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela.

### III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica: Suspensión.

Cuando se reconstituye como se indica, ProQuad® es un preparado estéril para administración subcutánea.

ProQuad® es una vacuna combinada de virus vivos atenuados que contiene virus de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. ProQuad® es un preparado liofilizado estéril de (1) los componentes de M-M-R® II (vacuna de virus vivos contra sarampión, parotiditis y rubéola), que son: Vacuna de virus vivos contra sarampión, una línea más atenuada del virus del sarampión derivada de la cepa Edmonston atenuada de Enders y reproducida en cultivo de células de embrión de pollo; vacuna de virus vivos contra la parotiditis, que es la cepa Jeryl Lynn® (nivel B) de virus de la parotiditis reproducida en cultivo de células de embrión de pollo, y vacuna de virus vivos contra la rubéola, que es la cepa Wistar RA 27/3 de virus de la rubéola vivos atenuados, reproducida en fibroblastos pulmonares diploides humanos WI-38; y (2) vacuna de virus vivo contra la varicela (Oka/Merck), que es la cepa Oka/Merck de virus de la varicela-zóster reproducida en células MRC-5 (llamada VARIVAX® III de aquí en adelante).

### FORMULACIÓN

#### Ingredientes activos

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

≥3.00 log DICC<sub>50</sub> (Dosis Infecciosa en Cultivo Celular al 50%) de virus vivos atenuados de sarampión de la cepa Enders Edmonston;

≥4.30 log DICC<sub>50</sub> de virus vivos atenuados de parotiditis de la cepa Jeryl Lynn® (Nivel B);

≥3.00 log DICC<sub>50</sub> de virus vivos atenuados de rubéola de la cepa Wistar RA 27/3;

≥3.99 log Unidades Formadoras de Placas de virus vivos atenuados de varicela de la cepa Oka/Merck.

#### Ingredientes inactivos

#### Formulación estable en congelación:

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, componentes residuales de células MRC-5, incluyendo ADN y proteína, neomicina, suero de becerro y otros ingredientes amortiguadores y del medio de cultivo. El producto no contiene ningún conservador.

## Información para Prescribir Amplia

**ProQuad®**

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

### Formulación estable en refrigeración:

Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene sacarosa, gelatina hidrolizada, urea, cloruro de sodio, sorbitol, L-glutamato monosódico, fosfato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, cloruro de potasio; componentes residuales de células MRC-5, incluyendo ADN y proteína; neomicina, albúmina de suero de becerro y otros ingredientes amortiguadores y del medio de cultivo. El producto no contiene ningún conservador.

Para ambas formulaciones, las células, grupos de virus, sueros bovinos y de albúmina humana recombinante utilizados en la fabricación están tamizados para garantizar la ausencia de agentes extraños.

### IV. Indicaciones Terapéuticas

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

### V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Grupo Farmacoterapéutico: Vacuna Viral  
Código ATC: J07BD54

El sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela son cuatro enfermedades comunes de la infancia, causadas respectivamente por los virus del sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. Estas enfermedades pueden asociarse con complicaciones graves y/o muerte. Por ejemplo, el sarampión puede causar neumonía y encefalitis, la parotiditis se asocia con meningitis aséptica, sordera y orquitis, la rubéola durante el embarazo puede provocar el síndrome de rubéola congénita en los hijos de las madres infectadas, y la varicela natural se puede asociar con super-infección bacteriana, neumonía, encefalitis y síndrome de Reye.

#### 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® III.

La eficacia de las vacunas contra sarampión, parotiditis y rubéola que componen ProQuad® fue establecida previamente en una serie de estudios doble ciego, controlados 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 respuesta 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 esquema 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 estudios clínicos combinados de VARIVAX® III, 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

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

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 respuesta de anticuerpos contra la varicela  $\geq 5$  unidades/mL en la prueba gpELISA, similares a las observadas después de la vacunación con VARIVAX® III.

## 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, que participaron en 4 (congelada) o 5 (refrigerada) estudios clínicos con distribución al azar. Se demostró que la inmunogenicidad de la formulación refrigerada era similar a la Inmunogenicidad de la formulación congelada. Los estudios clínicos también establecieron que la Inmunogenicidad de la primera formulación de ProQuad® (congelada) fue similar a las de las vacunas individuales que la componen (M-M-R® II y VARIVAX® III) empleadas actualmente en la vacunación de rutina en algunos países.

Estudios clínicos en 5,446 sujetos (congelada) o 6,987 sujetos (refrigerada) 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, parotiditis (cepa natural y de la vacuna) y 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% (congelada) o 97.7% (refrigerada) contra sarampión, 95.8 a 98.8% (congelada) o 96.3 a 98.8% (refrigerada) contra parotiditis y 98.5% (congelada) o 98.8% (refrigerada) contra rubéola. La tasa de respuesta contra la varicela fue de 91.2% (congelada) o 90.9% (refrigerada) basándose en una respuesta de anticuerpos  $\geq 5$  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® III en sitios diferentes.

## 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 ( $\geq 5$  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 administración de la segunda dosis que después de la administración de la primera 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® III

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® III 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® III administradas al mismo tiempo en sitios diferentes a otro grupo de niños del mismo estudio. Además, los GMTs contra sarampión,

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

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 ( $\geq 5$  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® III, 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® III no es mayor que la determinada anteriormente en un estudio basado en 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. Se ha reportado que la incidencia de herpes zóster después de la infección natural en sujetos  $>5$  años de edad y personas de 5 a 9 años de edad es de 1.1 a 0.51 por 1,000 personas-años, respectivamente. Los 12 casos reportados después de la vacunación con VARIVAX® III fueron leves y sin secuelas. Actualmente se desconoce el efecto a largo plazo de VARIVAX® III 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.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

## Síndrome de Reye

Ha ocurrido síndrome de Reye después de la infección de varicela de tipo natural en niños y adolescentes, la mayoría de los cuales habían recibido salicilatos. En los estudios clínicos de ProQuad® y en los estudios clínicos de VARIVAX® III, los médicos aconsejaron a los sujetos no utilizar salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación. No hubo informes de síndrome de Reye en los receptores de ProQuad® o VARIVAX® III durante estos estudios.

## Estudios con otras vacunas

En un estudio clínico en 1,913 niños sanos de 12 a 15 meses de edad, 949 recibieron al mismo tiempo, inyectadas en sitios diferentes, ProQuad®, vacuna DTPa (toxoides de difteria y de tétanos adsorbidos y pertussis acelular), y vacuna conjugada [con proteína meningocócica] contra *Haemophilus b* y vacuna recombinante contra hepatitis B. Otros 485 niños sanos recibieron ProQuad® en la visita inicial y seis semanas después se les administraron al mismo tiempo DTPa y vacuna conjugada [con proteína meningocócica] contra *Haemophilus b* y vacuna recombinante contra hepatitis B. Aproximadamente seis semanas después de la vacunación, en los niños de 13.5 meses de edad o mayores, las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos fueron similares en los dos grupos, mientras que en los menores de 13.5 meses las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos también fueron similares en los dos grupos contra cada componente de la vacuna, excepto contra la hemaglutinina filamentosa de la *B. pertussis* (véase INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO). No se reportaron diferencias clínicamente significativas en las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

En un estudio clínico con 1,027 niños sanos de 12 a 15 meses de edad, 510 fueron asignados al azar para recibir ProQuad® y Prevenar concomitantemente en distintos lugares de inyección, y 517 fueron asignados al azar para recibir ProQuad® y Prevenar no concomitantemente. Las tasas de seroconversión y títulos de anticuerpos contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y tipos de *S. pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F fueron comparables en los grupos de administración concomitante y no concomitante a las 6 semanas después de la vacunación, lo que indica que ProQuad® y Prevenar pueden administrarse concomitantemente en distintos lugares de inyección. No se registraron diferencias clínicamente significativas en los eventos adversos entre los grupos de tratamiento.

En un estudio clínico con 1,800 niños sanos de 12 a 23 meses de edad, 1,453 fueron asignados al azar para recibir 2 dosis de VAQTA®, y 347 fueron asignados al azar para recibir 2 dosis de VAQTA® concomitantemente con 2 dosis de ProQuad® con al menos 6 meses de diferencia. Las tasas de eventos adversos fueron menores después de una segunda dosis que después de la primera dosis de las dos vacunas administradas de forma concomitante.

En un estudio clínico con 653 niños sanos de 12 a 15 meses de edad, 330 fueron asignados al azar para recibir VAQTA®, ProQuad® y Prevenar concomitantemente, y 323 fueron asignados al azar para recibir ProQuad® y Prevenar concomitantemente, seguidas de VAQTA® 6 semanas después. Las tasas de seroconversión y títulos de anticuerpos para sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, y tipos de *S. pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F fueron comparables entre los 3 grupos a las 6 semanas después de la vacunación, lo que indica que ProQuad®, VAQTA®, y Prevenar pueden administrarse concomitantemente en distintos lugares de inyección. No se registraron diferencias clínicamente significativas en los eventos adversos entre los grupos de tratamiento.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

En los 3 estudios clínicos previos post-registro que evaluaron el uso concomitante de ProQuad® con otras vacunas pediátricas, un total de 1,745 niños de 12 a 23 meses de edad recibió 2 dosis de ProQuad®, de los cuales 1,661 completaron el seguimiento de seguridad después de ambas dosis. Las tasas de eventos adversos después de la segunda dosis de ProQuad® fueron generalmente similares a, o menores que, las observadas con la primera dosis. La tasa de fiebre fue más baja después de la administración de la segunda dosis que después de la administración de la primera.

## VI. 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 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 asociada a la vacuna más extensa o 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 el virus de la inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunitarias celulares y estados de hipogammaglobulinemia y disgammaglobulinemia. Se ha reportado encefalitis sarampiosa 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. (Véase RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

Las personas transfundidas o que han recibido inmunoglobulina tendrán que esperar de 3 a 11 meses para ser vacunados.

## VII. Precauciones Generales

### 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 (véase REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

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 (véase CONTRAINDICACIONES).

Se desconoce la duración de la protección contra la infección por sarampión, parotiditis, rubéola o varicela tras la vacunación con ProQuad® (véase FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

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

### 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 (véase RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

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® III 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 (véase CONTRAINDICACIONES);
- 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.

## Información para Prescribir Amplia

### ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

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 ProQuad® (véase REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

#### **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 (véase RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

#### **Adolescentes y adultos**

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

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

## 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.

## 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.

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## VIII. 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 (véase INDICACIONES TERAPEUTICAS, CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES GENERALES).

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 anomalías compatibles con el síndrome de rubéola congénita, y (4) a veces la varicela natural puede causar daños al feto.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

## 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.

## IX. Reacciones Secundarias y Adversas

### Niños de 12 a 23 meses de edad

En los estudios clínicos se administró ProQuad® sola a 4,497 (congelada) o 6,038 (refrigerada) niños de 12 a 23 meses de edad, y fue generalmente bien tolerada.

Los niños recibieron ya sea la formulación refrigerada o congelada de ProQuad® y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad® se comparó con la de M-M-R® II y VARIVAX® III administradas al mismo tiempo en sitios diferentes. El perfil de seguridad para ProQuad® fue similar al de sus vacunas componentes.

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® III en sitios diferentes fueron fiebre ( $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$  equivalente oral 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® III 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® III fue erupción en el sitio de la inyección (2.3% versus 1.5%, respectivamente).

Entre los estudios clínicos, 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  $\leq 0.02\%$ ). En los estudios clínicos se preguntó la presencia de varias de las reacciones adversas, las cuales se identifican con el símbolo †.

**[Muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ )]**

Por comodidad, hemos separado las diferentes reacciones secundarias y adversas reportadas para cada formulación.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

## **Formulación congelada:**

### *Infecciones e infestaciones*

*Comunes:* Infección respiratoria superior

*Poco comunes:* Gastroenteritis, otitis, otitis media, faringitis, varicela<sup>†</sup>, 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<sup>†</sup>, erupción, erupción similar a la varicela<sup>†</sup>, exantema viral

*Poco comunes:* Dermatitis (incluyendo por contacto, atópica y del pañal), miliaria rubra, erupción similar a la rubéola<sup>†</sup>, urticaria

*Raros:* Acné, erupción medicamentosa, eccema, eritema

### *Trastornos generales y en el sitio de la inyección*

*Muy comunes:* Fiebre  $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$  (equivalente oral o anormal)<sup>†</sup>, eritema<sup>†</sup> o dolor/hiperestesia/alodinia<sup>†</sup> en el sitio de la inyección

*Comunes:* Equimosis o hinchazón<sup>†</sup> en el sitio de la inyección

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

*Poco comunes:* Astenia/fatiga, erupción en el sitio de la inyección<sup>†</sup>, 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, mordedura/picadura no venenosa

## **Formulación refrigerada:**

*Infecciones e infestaciones*

*Comunes:* Infección respiratoria superior

*Poco comunes:* Gastroenteritis, infección ótica/otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, exantema viral

*Raros:* Bronquiolitis, candidiasis, *croup* infeccioso, tonsilitis, varicela<sup>†</sup>, gastroenteritis viral

*Trastornos sanguíneos y linfáticos*

*Raros:* Linfadenopatía

*Trastornos del sistema inmune*

*Raros:* alergia/hipersensibilidad

*Trastornos metabólicos y nutricionales*

*Poco comunes:* anorexia, disminución del apetito

*Trastornos psiquiátricos*

*Comunes:* Irritabilidad

*Poco comunes:* Llanto, insomnio, trastornos del sueño

*Raros:* Agitación, aferrarse, cambios emocionales

*Trastornos neurológicos*

*Poco comunes:* Convulsión febril, somnolencia

*Raros:* Ataxia, cefalea, letargia

*Trastornos oculares*

*Raros:* Conjuntivitis, lagrimeo, molestias visuales

*Trastornos del oído y laberinto*

*Raros:* dolor de oído

*Trastornos vasculares*

*Raros:* Rubefacción

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales*

*Poco comunes:* Tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

*Raros:* sibilancias

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

## *Trastornos gastrointestinales*

*Comunes:* Diarrea, vómito

*Raros:* Flatulencia, náusea, dentición

## *Trastornos cutáneos y subcutáneos*

*Comunes:* Erupción semejante a la del sarampión<sup>†</sup>, erupción, erupción similar a la varicela<sup>†</sup>

*Poco comunes:* Dermatitis (incluyendo por contacto, atópica y del pañal), eccema, eritema, miliaria rubra/exantema por calor, erupción similar a la rubéola<sup>†</sup>, urticaria, exantema viral

*Raros:* Acné, erupción medicamentosa, exantema

## *Trastornos generales y condiciones en el sitio de la inyección*

*Muy comunes:* Fiebre  $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$  (equivalente oral o anormal)<sup>†</sup>, eritema<sup>†</sup> o dolor/hiperestesia/alodinia<sup>†</sup> en el sitio de la inyección

*Comunes:* Equimosis o hinchazón<sup>†</sup> en el sitio de la inyección, erupción en el sitio de la inyección<sup>†</sup>

*Poco comunes:* Astenia/fatiga, induración o incremento en la temperatura en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/bulto en el sitio de inyección, malestar general

*Raros:* Síndrome gripal, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/hiperestesia/alodinia

## *Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento*

*Raras:* Contusión, mordedura/picadura no venenosa

## **Ambas formulaciones:**

### *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 M-M-R® II, las vacunas que lo componen y VARIVAX® III, sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia.

### *Infecciones e infestaciones*

Sarampión atípico, candidiasis, celulitis, epididimitis, herpes zóster<sup>‡</sup>, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección cutánea, varicela (cepa vacunal)

### *Trastornos sanguíneos y linfáticos*

Anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

### *Trastornos del sistema inmune*

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 (congelada), apatía, nerviosismo

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

## *Trastornos neurológicos*

Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (véase más adelante), parálisis facial de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, sueños anormales, encefalitis<sup>‡</sup> (véase más adelante), encefalopatía (véase más adelante), síndrome de Guillain-Barré, cefalea (congelada), hipersomnia, encefalitis sarampionosa con cuerpos de inclusión (véase CONTRAINDICACIONES), meningitis<sup>‡</sup>, parálisis oculares, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante subaguda (véase más adelante), síncope, mielitis transversa, temblor

<sup>‡</sup>Se han reportado casos causados por el virus salvaje o por el virus de la cepa vacunal, en individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes que recibieron VARIVAX® III (esta vacuna tiene la misma cepa que ProQuad®).

## *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 (congelada), sordera neural

## *Trastornos vasculares*

Extravasación

## *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales*

Broncoespasmo, bronquitis, epistaxis, neumonitis (véase CONTRAINDICACIONES), neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta, sibilancias (congelada)

## *Trastornos gastrointestinales*

Dolor abdominal, flatulencia (congelada), 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, edema hemorrágico agudo de la infancia

## *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, decoloración (congelada), 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.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

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 (véase CONTRAINDICACIONES). 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. Desde 1978, 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

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

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 M-M-R® II y VARIVAX® III 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 M-M-R® II y VARIVAX® III 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 M-M-R® II y VARIVAX® III (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 M-M-R® II y VARIVAX® III 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 M-M-R® II y VARIVAX® III 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 M-M-R® II y VARIVAX® III, 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 M-M-R® II y VARIVAX® III (dosis 1) en niños de 12 a 60 meses de edad.**

Período de tiempo	Cohorte ProQuad® (N=31,298)		Cohorte M-M-R® II+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)

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

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 M-M-R® II y/o VARIVAX® III (25,212 como segunda dosis de M-M-R® II y VARIVAX® III, 1,056 como una segunda dosis de M-M-R® II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX® III). Además, se dispuso de información general de seguridad detallada de 25,212 niños que recibieron ProQuad® como una segunda dosis de M-M-R® II y VARIVAX® III, 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.

## X. Interacciones 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, véase FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA).

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.

## XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

No se realizaron evaluaciones de rutina de laboratorio durante los estudios clínicos; por ello no se han reportado alteraciones en las pruebas de laboratorio.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola  
y Varicela)

---

## XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico, mutagénico o de alteración de la fertilidad de ProQuad®.

## XIII. Dosis 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® (véase INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE TRO GÉNERO).

### Vía 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.

**PRECAUCIÓN:** Para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad® se debe usar una jeringa estéril y libre de conservadores, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales, porque esas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna use únicamente el diluyente que se proporciona con ella, que no contiene conservadores u otras sustancias antivirales que podrían inactivar los virus de la vacuna.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

Es importante usar una jeringa y una aguja estériles distintas para cada paciente, para evitar la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Extraiga con una jeringa el volumen total del solvente (este paso no es necesario si se tiene una jeringa prellenada). Inyecte el contenido total de la jeringa en el frasco que contiene el polvo. Agite el frasco suavemente para disolver el polvo por completo. Extraiga todo el volumen de la vacuna reconstituida, e inyecte con la misma jeringa.

**SE RECOMIENDA ADMINISTRAR LA VACUNA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RECONSTITUIRLA, PARA MINIMIZAR LA PÉRDIDA DE POTENCIA. DESECHE LA VACUNA RECONSTITUIDA QUE NO SE HAYA ADMINISTRADO EN LOS 30 MINUTOS SIGUIENTES A SU RECONSTITUCIÓN.**

**Para la formulación estable en congelación: NO CONGELE LA VACUNA RECONSTITUIDA.**

Si las características de la solución y del envase lo permiten, los medicamentos parenterales se deben examinar visualmente antes de administrarlos, en busca de partículas o cambios de coloración. Antes de reconstituirla, la vacuna liofilizada es un disco cristalino compacto de color blanco a amarillo claro. Una vez reconstituida, ProQuad® es un líquido transparente de color amarillo claro a rosado.

## **XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental**

No hay información acerca de la sobredosificación.

## **XV. Presentación**

Formulación Estable en Congelación:

- Caja de cartón con 1 o 10 frascos ampula con liofilizado con una dosis de 0.5 mL de vacuna y por separado Caja de cartón con 1 o 10 frascos ampula con 0.7 mL de diluyente. Con instructivo anexo.
- Caja de cartón con 1 o 10 frascos ampula con liofilizado con una dosis de 0.5 mL de vacuna y por separado, caja de cartón con 1 o 10 jeringas prellenadas (con o sin aguja) con 0.7 mL de diluyente. Con instructivo anexo.

Nota: La formulación estable en congelación no está disponible en el mercado mexicano.

Formulación Estable en Refrigeración:

- Caja de cartón con 1 o 5 frascos ampula con liofilizado con una dosis de 0.5 mL de vacuna y con 1 o 5 frascos ampula con 0.7 mL de diluyente. Con instructivo anexo.

## **XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento**

**Para la formulación estable en congelación:**

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.

# Información para Prescribir Amplia ProQuad®

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

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°C - 25°C) o en refrigeración (2°C a 8°C).

**Para la formulación estable en refrigeración:**

Para asegurar que no ocurra ninguna pérdida de potencia durante el transporte, la vacuna debe mantenerse a una temperatura de 2°C a 8°C o más frío, 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 la reconstitución, almacene la vacuna liofilizada en un refrigerador entre 2° y 8°C o más frío. La vacuna también puede almacenarse en un congelador y posteriormente ser transferida a un refrigerador; sin embargo, la vacuna liofilizada no debe ser congelada nuevamente.

NO ALMACENE LA VACUNA LIOFILIZADA A TEMPERATURA AMBIENTE.

SI LA VACUNA LIOFILIZADA ES ALMACENADA DE MANERA INADVERTIDA A TEMPERATURA AMBIENTE, DEBERÁ DESECHARSE.

Proteja la vacuna de la luz en todo momento, porque tal exposición puede inactivar los virus de la vacuna.

**DESECHE SI LA VACUNA RECONSTITUIDA NO ES UTILIZADA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS SIGUIENTES.**

El diluyente deberá almacenarse por separado a temperatura ambiente (20°C a 25 °C), o en refrigeración (2°C a 8°C).

## **XVII. Leyendas de Protección**

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo.

En caso de lactancia consulte a su médico.

Proteja la vacuna de la luz.

Reporte las sospechas de reacción adversa a: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpocmx@merck.com](mailto:dpocmx@merck.com)

## Información para Prescribir Amplia

**ProQuad®**

(Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela)

---

### **XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

Schering-Plough, S.A. De C.V.,  
Av. 16 de septiembre No. 301, Col. Xaltocan,  
C.P. 16090, Deleg. Xochimilco, Ciudad de México, México.

### **XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 166M2006 SSA IV

Número de Tracer: *V221-MEX-2018-017189*