

RF566133/14

Reg. SP N° B-2435/14  
22 DIC 2014

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

N° Ref.: RF566133/14  
N° Registro: B-2435/14  
Firma Profesional:

S-WPC-V221-I-ref-102013

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ProQuad® Vacuna de virus vivos atenuados de Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela Liofilizado para suspensión inyectable, con solvente

#### I. CLASE TERAPÉUTICA

ProQuad® es una vacuna combinada con virus atenuados que contiene virus de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. ProQuad es una preparación liofilizada estéril de (1) los componentes de M-M-R\* II (Vacuna de virus atenuado de sarampión, parotiditis y rubéola): Vacuna de virus atenuado de sarampión, una línea más atenuada del virus del sarampión, derivado de la cepa Edmonston atenuada de Ender y propagada en cultivos de células embrionarias de pollo; Vacuna de virus atenuado de parotiditis, cepa Jeryl Lynn™ (nivel B) de virus de parotiditis propagados en cultivo de células embrionarias de pollo; Vacuna de virus atenuado de rubéola, cepa Wistar RA 27/3 de virus vivo atenuado de rubéola propagado en fibroblastos pulmonares diploides de humanos WI-38; y (2) Vacuna de virus atenuado de varicela (Oka/Merck), cepa Oka/Merck de virus varicella-zoster propagado en células MRC-5 (de aquí en adelante: VARIVAX®).

#### II. INDICACIONES

ProQuad está indicada para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

#### III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

**Dosis:**

Cada dosis de 0,5 mL de ProQuad se administra por vía subcutánea.

La primera dosis se administra entre los 12 y los 15 meses de edad, pero se puede dar en cualquier momento hasta los 12 de años de edad.

ProQuad puede utilizarse, si se necesita una segunda dosis de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. Esta dosis se administra habitualmente a los 4 a 6 años de edad.

Debe transcurrir al menos 1 mes, entre una dosis de una vacuna que contiene sarampión y una dosis de ProQuad.

Deben transcurrir por lo menos 3 meses, entre una dosis de vacuna que contenga varicela y una dosis de ProQuad.

\*Marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

~~Los sujetos de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis subcutánea única de ProQuad.~~

~~Si es que se va a administrar una segunda dosis de vacuna contra el sarampión de acuerdo a las recomendaciones oficiales de administración, entonces se puede usar ProQuad para la dosis.~~

~~Si la primera dosis de vacuna contra el sarampión se administra entre los 6 meses de vida y antes de los 12 (en situaciones de riesgo como brote de sarampión o por recomendaciones oficiales), la respuesta a la vacuna puede ser negativamente influenciada por la circulación de anticuerpos maternos. Por lo tanto, se debe suministrar otra dosis de vacuna contra el sarampión a los 12 meses de edad o después. Se puede administrar una (tercera) dosis subsecuente si es que las recomendaciones oficiales de la vacuna contra el sarampión lo justifican.~~

~~Debe transcurrir a menos un mes entre una dosis de ATTENUVAX o M-M-R-II y ProQuad. Si es que por algún motivo se requiere aplicar una segunda dosis de vacuna contra el sarampión, debe transcurrir un mes entre la administración de ambas.~~

No suministre inmunoglobulina (IG) o inmunoglobulina de varicela Zoster (VZIG) concomitantemente con ProQuad (ver **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

*Método de administración***PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA NO INYECTAR INTRAVASCULARMENTE**

La vacuna se debe inyectar en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

**PRECAUCIÓN:** Para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad, se debe utilizar una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales ya que éstas pueden dejar inactivos los virus de las vacunas.

Para reconstituir la vacuna, utilice sólo el diluyente suministrado debido a que este está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que pueden inactivar los virus de las vacunas.

Es importante usar una jeringa y una aguja estéril para cada paciente, para prevenir así la transmisión de agentes infecciosos de un sujeto a otro.

Extraiga todo el volumen del disolvente en la jeringa (este paso no es necesario si es que tiene una jeringa precargada). Inyecte todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agite suavemente para disolver completamente el contenido. Extraiga todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial con la misma jeringa e inyecte todo el volumen.

**SE RECOMIENDA QUE LA VACUNA SE ADMINISTRE INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE SU RECONSTITUCIÓN PARA MINIMIZAR LA PÉRDIDA DE POTENCIA. DESECHE LA VACUNA RECONSTITUIDA SI ES QUE NO SE UTILIZA DENTRO DE 30 MINUTOS.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Siempre que la solución y el envase lo permitan, se debe inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos parenterales antes de su administración para detectar material particulado y decoloración. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta de color blanco a amarillo pálido. Al reconstituirse, ProQuad es un líquido de color amarillo pálido a rosado claro.

### IV. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes demostrados de hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, incluida la gelatina.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o el sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticoides); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para sujetos que están recibiendo corticoides tópicos o bajas dosis de éstos, ya que se utilizan comúnmente para la profilaxis de asma o en pacientes que están recibiendo corticoides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con virus vivos atenuados, como los de varicela, puede dar lugar a una erupción asociada a la vacuna más extensa o a enfermedad diseminada en sujetos con dosis inmunosupresoras de corticoides. Los sujetos que están con tratamientos con fármacos inmunosupresores son más susceptibles a infecciones que las personas sanas.

Estados de inmunodeficiencia adquirida, incluso inmunosupresión asociada a SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección por virus de inmunodeficiencia humana; inmunodeficiencias celulares y estados de hipogammaglobulinemia y disgammaglobulinemia. Se ha informado de encefalitis por sarampión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la infección por virus de la vacuna contra el sarampión diseminada en pacientes inmunocomprometidos de forma severa que fueron vacunados involuntariamente con la vacuna contra el sarampión.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que esté demostrada la capacidad inmune del posible receptor de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre  $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $>101.3\text{ }^{\circ}\text{F}$ ); sin embargo, fiebre baja en sí no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; aún se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si es que se vacuna a una mujer que ya ha pasado la pubertad, debe evitarse el embarazo durante 3 meses después de la vacunación. (Revise **EMBARAZO**.)

### V. PRECAUCIONES

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### *General*

Deben estar disponibles las disposiciones de tratamiento adecuado, incluida la inyección de epinefrina (1:1.000), para su uso inmediato en caso de que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se debe tener precaución en la administración de ProQuad para evitar la fiebre en sujetos con antecedentes personales o familiares de convulsiones, antecedentes hereditarios de lesión cerebral o cualquier otra condición de estrés. El médico debe estar consciente de que la temperatura se puede elevar después de la vacunación. (Revise **EFFECTOS SECUNDARIOS**).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ProQuad en individuos que se sabe están infectados con el virus de inmunodeficiencia adquirida, con o sin evidencia de inmunodepresión. (Revise **CONTRAINDICACIONES**).

Se desconoce la duración de la protección de ProQuad contra la infección de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. (Revise **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Como sucede con todas las vacunas, la vacunación con ProQuad puede no proteger a todos los vacunados.

### *Transmisión*

La mayoría de los sujetos susceptibles, excretan pequeñas cantidades de virus vivos atenuados de rubéola a través de la nariz y la garganta de 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada que indique que tal virus se transmite a personas susceptibles que estén en contacto con sujetos vacunados. De la misma forma, la transmisión a través del contacto personal cercano no se considera un riesgo significativo, aunque se acepta como posible teoría. Sin embargo, se ha documentado la transmisión de lo virus de la vacuna de rubéola a lactantes a través de la leche materna. (Revise **LACTANCIA**).

No se han reportado casos de transmisión de la cepa Edmonston más atenuada de Ender del virus de sarampión o de la cepa Jeryl Lynn™ del virus de parotiditis de personas vacunadas que han estado en contacto con sujetos susceptibles.

La experiencia posterior a la concesión de registro con VARIVAX sugiere que la transmisión del virus de la varicela a través de la vacuna puede ocurrir en raras ocasiones entre los receptores sanos de la vacuna (con o sin desarrollo de erupciones similares a la varicela) y contactos susceptibles a la varicela, así como también sujetos de alto riesgo susceptibles a la varicela.

Entre los sujetos de alto riesgo susceptibles a la varicela se incluyen:

- Sujetos inmunocomprometidos (Revise **CONTRAINDICACIONES**);
- Mujeres embarazadas sin historial positivo de varicela (peste cristal) o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Recién nacidos de madres sin historial positivo de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los receptores de la vacuna deben evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con individuos susceptibles de alto riesgo de contraer varicela por hasta 6 semanas después de la vacunación. En situaciones donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, se debe sopesar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna contra el riesgo de contraer y transmitir el virus de varicela de tipo silvestre.

### *Hipersensibilidad a los huevos*

Las vacunas vivas de sarampión y parotiditis se producen en cultivos de células embrionarias de pollo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo urticaria, hinchazón de boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de ingerir huevo, pueden presentar mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato luego de recibir vacunas que contienen trazas de antígeno de embrión de pollo. El potencial de relación riesgo beneficio debe ser cuidadosamente evaluado antes de considerar la vacunación en tales casos. Tales sujetos deben ser vacunados con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a mano si es que ocurre una reacción desfavorable.

### *Trombocitopenia*

No existe información clínica disponible sobre el desarrollo o empeoramiento de trombocitopenia en sujetos vacunados con ProQuad. Se han reportado casos de trombocitopenia en la experiencia poscomercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se ha informado de casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación contra el sarampión; vacuna contra el sarampión, las parotiditis y la rubéola; y con la vacuna contra la varicela. La experiencia poscomercialización con la vacuna de virus vivos de sarampión, parotiditis, y rubéola indica que los sujetos con trombocitopenia pueden desarrollar un cuadro aún más severo de esta enfermedad después de la vacunación. Además, los sujetos que tuvieron trombocitopenia después de la primera dosis de vacuna con virus vivos de sarampión, parotiditis y rubéola, pueden desarrollar trombocitopenia con las dosis posteriores. Se debe evaluar el estado serológico para determinar si es que son necesarias dosis adicionales de la vacuna. El potencial de relación riesgo-beneficio debe ser cuidadosamente evaluado antes de considerar la vacunación en tales casos. (Revise **EFFECTOS SECUNDARIOS**).

### *Profilaxis posterior a la exposición*

No hay información clínica disponible con respecto a ProQuad administrado después de la exposición a sarampión, parotiditis, rubéola o varicela. Sin embargo, se ha demostrado profilaxis posterior a la exposición al sarampión y varicela con una vacuna con sarampión y una vacuna con varicela, respectivamente, cuando se administra a sujetos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

### *Mujeres en edad fértil*

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación (Revise **EMBARAZO**).

### *Adolescentes y adultos*

No existe información clínica respecto a la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ProQuad en adolescentes y adultos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### *Prueba cutánea con tuberculina*

Se ha informado que las vacunas con virus atenuados de sarampión, parotiditis y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por lo tanto, si es que se realizará una prueba cutánea con tuberculina, ésta debe hacerse antes, simultáneamente o al menos 4 a 6 semanas después de la aplicación de ProQuad.

### *Tuberculosis*

No se han experimentado exacerbaciones de la enfermedad en niños sometidos a tratamientos para la tuberculosis cuando han recibido la vacuna con virus vivos de sarampión; hasta la fecha, ningún estudio ha informado sobre el efecto de las vacunas con virus vivos de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

## VI. EMBARAZO

No se han realizado estudios con ProQuad en mujeres embarazadas. También se desconoce si es que ProQuad puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si es que puede afectar la capacidad reproductiva. Por lo tanto, no se debe administrar ProQuad a mujeres embarazadas, y además debe evitar el embarazo durante los 3 meses posteriores a la vacunación. (Revise **INDICACIONES**, **CONTRAINDICACIONES**, y **PRECAUCIONES**).

Al orientar a mujeres que fueron vacunadas inadvertidamente mientras estaban embarazadas o que quedaron embarazadas dentro de los 3 meses posteriores a la vacunación, el médico debe tener en cuenta la siguiente: (1) Existen informes que indican que contraer sarampión en la forma silvestre del virus durante la gestación aumenta el riesgo para el feto. Se ha observado aumento en los índices de aborto espontáneo, muerte intrauterina, malformaciones congénitas y partos prematuros después de contraer sarampión de tipo silvestre. No existen estudios adecuados sobre los efectos de la cepa atenuada (vacuna) del virus de sarampión durante la gestación. Sin embargo, sería prudente el suponer que la vacuna con virus atenuados es también capaz de inducir efectos adversos en el feto; (2) la infección por parotiditis durante el primer mes de embarazo puede incrementar el índice de aborto espontáneo. Si bien el virus de la vacuna contra la parotiditis es capaz de infectar la placenta y el feto, no hay evidencia de que provoque malformaciones congénitas en seres humanos; (3) en una encuesta de 15 años en la que participaron más de 1.100 mujeres embarazadas que recibieron la vacuna contra la rubéola en los 3 meses previos o posteriores a la concepción (de las cuales 635 recibieron la cepa Wistar RA27/3), ninguno de los recién nacidos presentó anomalías compatibles con el síndrome de la rubéola congénita, y (4) el virus silvestre de la varicela en ocasiones puede causar daño al feto.

## VII. LACTANCIA

Se desconoce si los virus del sarampión, la parotiditis o la varicela se secretan a través de la leche materna. Los estudios han demostrado que después del parto, las mujeres que amamantan, vacunadas con virus atenuados de rubéola pueden secretarlo en la leche materna y transmitirlo a los niños lactantes. De los bebés que desarrollaron evidencia serológica de infección por rubéola,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ninguno presentó una enfermedad grave; sin embargo, uno tuvo enfermedad clínica leve típica de la rubéola adquirida. Por lo tanto, se debe tener precaución si es que se administra ProQuad involuntariamente a una mujer que amamanta.

### VIII. USO PEDIÁTRICO

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

### IX. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debe transcurrir al menos un mes entre las dosis de M-M-R II y ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de la vacuna que contiene varicela, debe transcurrir un mes entre la administración de ambas.

La administración de inmunoglobulinas (IG) de forma concomitante con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación debe retrasarse por al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o luego de la administración de IG. No obstante, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación, y la dosis de IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

Tras la administración de ProQuad, no se debe administrar ninguna IG, incluyendo VZIG, durante el mes siguiente, a menos que su uso tenga mayores beneficios que la vacunación.

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

La cuarta dosis de DTaP (*diphtheria, tetanus, acellular pertussis* [difteria, tétanos, tos ferina acelular]) está indicada para niños de 15 meses y mayores. Los datos limitados sugieren que ProQuad puede administrarse de forma concomitante (en sitios de inyección separados) con DTaP en niños de 15 meses en adelante (para niños menores de 15 meses de edad revise **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Los resultados de los estudios clínicos indican que ProQuad puede ser administrado concomitantemente con las vacunas para *Haemophilus b* conjugado (proteína meningocócica conjugada), hepatitis B (recombinante), antineumocócica conjugada y hepatitis A (inactiva).

No existen datos sobre la administración de ProQuad con la vacuna antipoliomielítica inactivada.

### X. EFECTOS SECUNDARIOS

[Para ver la presentación tabulada, revise la Sección XXI Alternativa.]

*Niños desde los 12 a los 23 meses de vida.*

En los ensayos clínicos, se administró ProQuad solo a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. En general, ProQuad fue bien tolerado.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los niños recibieron la fórmula estable refrigerada o la congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para ambas fórmulas. La seguridad de la fórmula congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrada concomitantemente en distintos sitios de inyección. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de los componentes de la vacuna.

La única reacción adversa sistémica relacionada con la vacuna de las que se informó en un índice superior en los sujetos que recibieron ProQuad comparados con los que se les administró M-M-R II y VARIVAX concomitantemente en sitios de inyección distintos fue fiebre ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$  [ $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ] equivalente oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y erupción similar al sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como la erupción similar al sarampión ocurrieron generalmente 5 a 12 días después de la vacunación, fueron de corta duración y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Se informó un índice de dolor/sensibilidad/molestia en el lugar de la inyección estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad en relación con los que fueron vacunados concomitantemente con M-M-R II y VARIVAX en distintos sitios de inyección (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa con respecto al lugar de la vacuna relacionada con ProQuad fue que más receptores tuvieron erupción en el sitio de inyección que los pacientes que recibieron M-M-R II y VARIVAX (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

En los ensayos clínicos, los investigadores informaron de las siguientes reacciones adversas en los sujetos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos individuales con frecuencia de  $\leq 0,02\%$ ). Se solicitaron varias experiencias adversas en los estudios clínicos y fueron designadas con el símbolo (<sup>†</sup>).

[Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )]

### **Infecciones e infestaciones**

*Común:* infección del tracto respiratorio superior

*Poco frecuente:* gastroenteritis, infección de oído/otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, sarpullido viral

*Raro:* bronquiolitis, candidiasis, crup infeccioso, amigdalitis, varicela<sup>†</sup>, gastroenteritis viral

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

*Raro:* linfadenopatía

*Trastornos del sistema inmunológico*

*Raro:* alergia/hipersensibilidad

*Trastornos de metabolismo y nutrición*

*Poco frecuentes:* anorexia, disminución del apetito

*Trastornos psiquiátricos*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

*Común:* irritabilidad

*Poco frecuentes:* llanto, insomnio, trastornos del sueño

*Raro:* agitación, apego, cambios emocionales

*Trastornos del sistema nervioso*

*Poco frecuentes:* convulsión febril, somnolencia

*Raro:* ataxia, dolor de cabeza, letargo

*Trastornos oculares*

*Raro:* conjunctivitis, lagrimeo, incomodidad visual

*Trastornos del oído y del laberinto*

*Raro:* dolor de oído

*Trastornos vasculares*

*Raro:* enrojecimiento

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

*Poco frecuentes:* tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

*Raro:* sibilancias

*Trastornos gastrointestinales*

*Común:* diarrea, vómitos

*Raro:* flatulencia, náuseas, dentición

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Común:* erupción similar al sarampión<sup>†</sup>, erupción similar a la varicela<sup>†</sup>, rash

*Poco frecuentes:* dermatitis (de contacto, atópica y dermatitis del pañal), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, erupción similar a la rubéola<sup>†</sup>, urticaria, exantema viral

*Raro:* acné, erupción por medicamento, exantema

*Trastornos generales y condiciones del lugar de administración*

*Muy común:* fiebre  $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$  ( $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ) equivalente oral o anormal<sup>†</sup>, eritema<sup>†</sup> o dolor/sensibilidad/molestia<sup>†</sup> en el lugar de la inyección

*Común:* equimosis o hinchazón<sup>†</sup> en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de inyección<sup>†</sup>

*Poco frecuente:* astenia/fatiga, induración o calor en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, masa/bulto en el lugar de inyección, malestar general

*Raro:* enfermedad similar a la gripe/influenza, decoloración del lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

*Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del proceso*

*Raro:* contusión, picadura no venenosa

*Otras experiencias adversas*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Adicionalmente, a continuación se resumen las experiencias adversas con el uso de ProQuad post comercialización y/o en los estudios clínicos y/o en la post comercialización de M-M-R II, los componentes de las vacunas y VARIVAX, sin tomar en cuenta su causa o frecuencia.

*Infecciones e infestaciones*

Sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster, infección, gripe, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección cutánea, varicela (cepa de la vacuna)

*Trastornos de la sangre y el sistema linfático*

Anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

*Trastorno del sistema inmunológico*

Reacción anafiláctica, anafilaxia y fenómenos relacionados tales como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico, anafilaxia en personas con o sin historial alérgico.

*Trastornos psiquiátricos*

Apatía, nerviosismo

*Trastornos del sistema nervioso*

Encefalomiелitis diseminada aguda (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), convulsiones afebriles o convulsiones, meningitis aséptica (ver más abajo), parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareos, sueños anormales, encefalitis (ver más abajo), encefalopatía (ver más abajo), síndrome de Guillain-Barré, hipersomnias, encefalitis por sarampión (revisar **CONTRAINDICACIONES**), parálisis oculares, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis subaguda esclerosante (ver abajo), síncope, mielitis transversa, temblores

*Trastornos oculares*

Edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis ópticas, retinitis, neuritis retrobulbar

*Trastornos del oído y del laberinto*

Sordera nerviosa

*Trastornos vasculares*

Extravasación

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis (revisar **CONTRAINDICACIONES**), neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

*Trastornos gastrointestinales*

Dolor abdominal, hematoquecia, úlcera bucal

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Eritema multiforme, púrpura de Henoch-Schönlein, herpes simplex, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, quemaduras de sol

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos*

Artritis y/o artralgia (habitualmente transitorias y rara vez crónicas [ver más abajo]), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, pierna o cuello, hinchazón

### *Trastornos generales y condiciones del lugar de administración*

Molestias en el lugar de la inyección (ardor y/o picazón de corta duración, eczema, edema / hinchazón, erupción tipo urticaria, hematoma, induración, bulto, vesículas, ronchas y eritema) inflamación, anormalidad en los labios, papilitis, aspereza/sequedad, rigidez, trauma, erupción similar a la varicela, hemorragia en el lugar de la punción venosas, sensación de calor, calor al tacto

Rara vez se han informado muertes por varias causas, en algunos casos desconocidas, posterior a la administración de vacunas con sarampión, parotiditis y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación de causalidad en individuos sanos (revise **CONTRAINDICACIONES**). No se registraron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia posterior a la comercialización, realizado en Finlandia, el cual involucró a 1.5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II desde 1982 a 1993.

Se ha informado encefalitis y encefalopatía en aproximadamente una de cada 3 millones de dosis de la combinación sarampión, parotiditis y rubéola contenida en M-M-R II. La vigilancia posterior a la comercialización de las más de 518 millones de dosis que se han distribuido a nivel mundial (1978 a 2007) indica que efectos adversos serios, como encefalitis y encefalopatía, continúan siendo raramente reportados. En ninguno de los casos se ha demostrado de forma concluyente que las reacciones fueron realmente causadas por la vacuna; sin embargo, la información sugiere la posibilidad de que algunos de estos casos puedan haber sido causados por las vacunas de sarampión. El riesgo de este tipo de trastornos neurológicos tras la administración de la vacuna de virus vivos de sarampión sigue siendo mucho menor que el de la encefalitis y encefalopatía causados por sarampión tipo silvestre (1 por cada 2000 casos reportados).

La artralgia y/o artritis (normalmente transitoria y no crónica) y la polineuritis son características de la infección por rubéola de tipo silvestre, y varían en frecuencia y gravedad con la edad y el sexo, siendo más frecuentes en mujeres adultas y menos frecuentes en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones articulares por lo general son poco frecuentes (0 a 3%) y de corta duración. En mujeres, los índices de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altos que las observadas en niños (12 a 20%) y tienden a ser más marcadas y de duración más prolongada. Los síntomas pueden persistir durante meses o, en raras ocasiones, por años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedio entre las incidencias observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades cotidianas.

Se ha asociado la artritis crónica a la infección por virus de rubéola silvestre y se ha relacionado con la persistencia del virus y/o antígeno vírico aislado de los tejidos corporales. Sólo en raras ocasiones los receptores de la vacuna han desarrollado síntomas articulares crónicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se ha notificado de casos de panencefalitis esclerosante subaguda (*subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) en niños que no tenían antecedentes de infección con sarampión silvestre pero que habían recibido la vacuna contra el sarampión. Algunos de estos casos pueden haber tenido como causa un sarampión no reconocido en el primer año de vida o, posiblemente, a la vacunación contra el sarampión. De acuerdo a la estimación de distribución de la vacuna contra el sarampión en Estados Unidos (EE.UU.), los casos de SSPE asociados a la vacunación con sarampión es de alrededor de un caso por una millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menor a la asociación con la infección del virus silvestre de sarampión, que va de 6 a 22 casos de SSPE por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de caso controlado realizado por el US Centers for Disease Control and Prevention, sugiere que en general el efecto de la vacuna de sarampión ha sido proteger contra la SSPE a través de la prevención del sarampión (silvestre) y su inherente riesgo mayor de SSPE.

Se ha informado de casos de meningitis aséptica después de la vacunación contra sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre otras cepas de vacuna contra las parotiditis y la meningitis aséptica, no hay evidencia que relacione la vacuna con cepa Jeryl Lynn™ y la meningitis aséptica.

### *Estudio observacional de vigilancia de seguridad posterior a la comercialización*

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó 69.237 niños de 12 meses a 12 años de edad vacunados con ProQuad Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos apareados en edad, género y fecha de vacunación (día y mes) que habían recibido M-M-R II y VARIVAX concomitantemente. El objetivo principal era evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurren en varios intervalos después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses que no habían sido vacunados contra el sarampión, la parotiditis, rubéola o la varicela y que no tenían antecedentes de infecciones de tipo silvestre (N=31.298 vacunados con ProQuad incluyendo 31.043 que tenían de 12 a 23 meses de vida). Se evaluó también la incidencia de convulsiones febriles en un grupo de control histórico de niños que habían recibido su primera vacuna con M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían entre 12 a 23 meses de vida)- 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 pre-licencia, se observó un aumento de la fiebre de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) en comparación con las dosis de M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) administradas concomitantemente. En el estudio de vigilancia post comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado de dos veces en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de convulsiones febriles de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) (0.70 por 1000 niños) fue superior que la de los niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0.32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2.20, 95% intervalo de confianza (*confidence interval*, CI): 1.04, 4.65]. La incidencia de convulsiones febriles de 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1.41 por 1000 niños) fue similar a la que se observó en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1.10 (95% CI: 0.72, 1.69)]. Revise la Tabla 1 El análisis de seguridad general reveló que los riesgos de fiebre (RR=1.89; 95% CI: 1.67, 2.15) y erupción cutánea (RR=1.68; 95% CI: 1.07, 2.64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparados con los que

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

recibieron la primera dosis concomitante de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Se compararon todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas a la sala de emergencias entre el grupo que recibió ProQuad y el de comparación histórica, y no se identificaron problemas de seguridad en este estudio.

**Tabla 1**

**Convulsiones febriles confirmadas días 5 a 12 y 0 a 30 después de vacunación con ProQuad (dosis 1) comparados con la vacunación concomitante de M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) en niños de 12 a 60 meses de edad.**

Período	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95%CI)
	N	Incidencia por 1000	N	Incidencia por 1000	
De 5 a 12 días	22	0.70	10	0.32	2.20 (1.04, 4.65)
de 0 a 30 días	44	1.41	40	1.28	1.10 (0.72, 1.69)

En este estudio observacional post comercialización no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad en 26.455 niños como segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX, 1.056 como segunda dosis de M-M-R II, y 187 como segunda dosis de VARIVAX). Además, hubo información de seguridad general detallada disponible de 25.212 niños que recibieron ProQuad como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre 4 y 6 años. Un análisis de esta información realizado por un comité de monitoreo de seguridad externo e independiente no identificó ningún problema de seguridad específico.

### **XI: SOBREDOSIS**

No hay información respecto a sobredosis.

#### **Condiciones de Almacenamiento:**

**Almacenar entre 2 y 8 °C. Agítese bien antes de la administración.**

**Deseche la vacuna reconstituida si es que no se utiliza dentro de 30 minutos.**

**Mantenga fuera del alcance y de la vista de los niños.**

**Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.**

**No administrar en caso de hipersensibilidad a los componentes de la vacuna.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**