CIRCULAR DEL PRODUCTO

S-WPC-V221-I-ref-122014

ProQuad®
[Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela (Oka/Merck)]
Formulación estable en-refrigeración

I. CLASE TERAPÉUTICA

ProQuad es una vacuna de virus vivos atenuados combinada que contiene los 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 Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola: Vacuna de Virus Vivos de Sarampión, una línea más atenuada del virus del sarampión, derivado de la cepa Edmonston Enders atenuada y propagada en cultivo de células de embrión de pollo; Vacuna de Virus Vivo de Parotiditis, la cepa Jeryl Lynn™ (nivel B) del virus de parotiditis en cultivo de células de embrión de pollo; Vacuna de Virus Vivo de Rubéola, la cepa Wistar RA 27/3 del virus vivo atenuado de rubéola propagado en fibroblastos de pulmón diploide humano WI-38; y (2) Vacuna de Virus Vivo de Varicela (Oka/Merck), la cepa Oka/Merck del virus de varicela-zoster propagado en células MRC-5 (en adelante referido como VARIVAX).

II. INDICACIONES

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

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

Esquema Complementario:

ProQuad puede ser utilizado como una segunda dosis en individuos que previamente han recibido ProQuad. ProQuad puede ser administrada como segunda dosis en individuos que han recibido previamente una vacuna contra sarampión, parotiditis y rubeola, y/o una vacuna contra varicela.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales), la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión, como ProQuad se debe administrar a los 12 meses de

edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de ATTENUVAX o M-M-R II y ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG) de forma concomitante con ProQuad (ver **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

Método de administración:
PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA. NO INYECTAR INTRAVASCULARMENTE.

La vacuna se debe inyectar en la región deltoide del brazo superior o el área anterolateral más alta del muslo.

PRECAUCIÓN: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes, y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

SE RECOMIENDA QUE LA VACUNA SEA ADMINISTRADA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RECONSTITUIR, PARA MINIMIZAR PÉRDIDA DE POTENCIA. SI NO SE USA INMEDIATAMENTE, LA VACUNA RECONSTITUÍDA PUEDE SER ALMACENADA A UNA TEMPERATURA ENTRE 2-8°C, HASTA POR 30 MINUTOS. DESCARTAR SI LA VACUNA RECONSTITUIDA NO ES UTILIZADA DENTRO DE 30 MINUTOS.

Los productos farmacológicos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo a rosado claro.

IV. CONTRAINDICACIONES

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre >38,5°C (>101,3°F); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación. (Ver **EMBARAZO.**)

V. PRECAUCIONES

Generales
Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación (ver **EFECTOS SECUNDARIOS**).

La seguridad y eficacia de ProQuad no se ha establecido en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión (ver **CONTRAINDICACIONES**).

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con ProQuad no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión
La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna (ver **LACTANCIA MATERNA**).

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

La experiencia postmercadeo con VARIVAX sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna sanos (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y contactos susceptibles a la varicela, como también los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos (ver **CONTRAINDICACIONES**);
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, la asociación cercana con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo
La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión, o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos

casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia
No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos-comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia pos-comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos (ver **EFECTOS SECUNDARIOS**).

Profilaxis Post-Exposición
Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post-exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil
En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación (ver **EMBARAZO**).

Adolescentes y Adultos
Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad, y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina
Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis
Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Verificar formula para uso con albumina

VI. EMBARAZO

No se han realizado estudios con ProQuad en mujeres embarazadas. También se desconoce si ProQuad puede causar daño al feto cuando es administrado a mujeres embarazadas o puede afectar la capacidad de reproducción. Por lo tanto, ProQuad no se debe administrar a mujeres embarazadas; más aún, el embarazo se debe evitar durante 3 meses después de la vacunación (ver **INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**).

En la orientación de mujeres que se vacunan de forma inadvertida cuando están embarazadas o quedan embarazadas dentro de los 3 meses posteriores a la vacunación, el médico debe tener conocimiento de lo siguiente: (1) Los reportes han indicado que contraer sarampión tipo salvaje durante el embarazo aumenta el riesgo fetal. Se ha observado aumento en las tasas de aborto espontáneo, parto de feto muerto, defectos congénitos y prematuridad posterior al sarampión tipo salvaje durante el embarazo. No existen estudios adecuados en la cepa atenuada (vacuna) del virus del sarampión en el embarazo. Sin embargo, sería prudente asumir que la cepa de la vacuna del virus también es capaz de inducir efectos fetales adversos; (2) La infección de parotiditis durante el primer trimestre de embarazo puede aumentar la tasa de aborto espontáneo. Aunque se ha demostrado que el virus de la vacuna contra la parotiditis infecta la placenta y el feto, no existe evidencia que cause malformaciones congénitas en humanos; (3) En un estudio de 15 años que involucró a más de 1100 mujeres embarazadas que recibieron la vacuna de rubéola dentro de los 3 meses antes o después de la concepción (de quienes 635 recibieron la cepa Wistar RA 27/3), ninguno de los recién nacidos presentó anomalías compatibles con el síndrome de rubéola congénita; y (4) la varicela tipo salvaje puede causar algunas veces daño al feto.

VII. LACTANCIA MATERNA

Se desconoce si el virus de sarampión, parotiditis, o varicela se secreta en leche materna. Los estudios han demostrado que las mujeres posparto en lactancia vacunadas con la vacuna de virus vivo atenuado contra la rubéola pueden secretar el virus en la leche materna y transmitirlo a los infantes alimentados con leche materna. En los infantes que desarrollaron evidencia serológica de infección de rubéola, ninguno exhibió enfermedad severa; sin embargo, uno presentó enfermedad clínica leve de rubéola adquirida. Por lo tanto, se debe tener precaución si ProQuad se administra de forma inadvertida a mujeres en lactancia.

VIII. USO PEDIÁTRICO

ProQuad no se ha estudiado en infantes menores a 12 meses de edad y no se recomienda para la administración en este grupo de edad.

IX. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de M-M-R II y una dosis de ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

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

Después de la administración de ProQuad, cualquier IG incluyendo VZIG no se debe administrar durante 1 mes a partir de ahí a menos que el uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con ProQuad debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela tipo salvaje.

La cuarta dosis de DTaP (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina) está indicada para niños de 15 meses de edad y mayores. Datos limitados sugieren que ProQuad se puede administrar de forma concomitante (en sitios de inyección diferentes) con DTaP en niños de 15 meses de edad y mayores.

Los resultados de estudios clínicos indican que ProQuad se puede administrar de forma concomitante con la vacuna conjugada de *Haemophilus* b (conjugado proteínico meningocócico), vacuna de hepatitis B (recombinante), vacuna conjugada neumocócica, y de hepatitis A (inactivada).

La administración concomitante de ProQuad con la vacuna inactivada de poliovirus, no se recomienda, puesto que no existen datos o estudios que lo soporten.

X. EFECTOS SECUNDARIOS

Niños de 12 a 23 meses de edad
En estudios clínicos, ProQuad se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación 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 seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en inyecciones separadas fueron fiebre (≥38,9°C [≥102°F] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron

M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M-M-R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de ≤0,02%). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el (†).

[Muy común (≥1/10); Común (≥1/100, <1/10); Poco común (≥1/1,000, <1/100); Raro (≥1/10.000, <1/1.000)]

Infecciones e Infestaciones
Común: Infección respiratoria superior
Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral
Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune
Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición
Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos
Común: irritabilidad
Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño
Raro: agitación, querer estar alzado, cambios emocionales

Trastornos del sistema nervioso
Poco común: convulsión febril, somnolencia
Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo

Trastornos oculares
Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto
Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares
Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales
Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea
Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales
Común: diarrea, vómito
Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Común: sarpullido tipo sarampión†, sarpullido, sarpullido tipo varicela†
Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido -tipo rubéola†, urticaria, exantema viral
Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Muy común: fiebre ≥38,9°C ([≥102°F] equivalente a oral o anormal)†, eritema† o dolor/sensibilidad/molestia† en el sitio de inyección
Común: equimosis o inflamación† en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección†
Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar
Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento
Raro: contusión, picadura/ardor no venenosos

Otras Experiencias Adversas
Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso pos-comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso pos-comercialización de M-M-R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones
sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
anemia aplásica, linfadenitis, linfoadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos
apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso
Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (ver a continuación), parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis (ver a continuación), encefalopatía (ver a continuación), síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión

(ver **CONTRAINDICACIONES**), parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante (ver a continuación), síncope, mielitis transversa, temblores

Trastornos oculares
edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportada solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto
sordera nerviosa

Trastornos vasculares
extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales
espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis (ver **CONTRAINDICACIONES**), neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales
dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
eritema multiforme, púrpura Henoch-Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson , quemadura de sol

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico [ver a continuación]), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos (ver **CONTRAINDICACIONES**). No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia pos-comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II de1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. Desde 1978, la vigilancia pos-comercialización de MMRII indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusion por sarampion, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado (véase **CONTRAINDICACIONES**); También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las 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 normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE por sus siglas en inglés) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos de SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso-control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Pos-Comercialización
Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control

histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían 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 estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M-M-R II y VARIVAX (dosis1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional pos-comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65)]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69)]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Tabla 1
Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional pos-comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos-vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M-M-R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

XI. SOBREDOSIS

No existen datos con respecto a la sobredosis.

XII. DISPONIBILIDAD

ProQuad™ [Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis, Rubéola y de Varicela (Oka/Merck)]. Formulación estable en refrigeración: Caja por 1 vial con polvo liofilizado (vacuna) + 1 vial con el diluente (agua estéril para inyección).

Reg. Sanitario INVIMA No.: INVIMA 2015M-0015957.

Este documento fue revisado por última vez en Diciembre de 2014.