

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ProQuad polvo y disolvente para suspensión inyectable.

ProQuad polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vacuna de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (virus vivos).

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:

Virus del sarampión<sup>1</sup> cepa Enders' Edmonston (vivos, atenuados) ....no menos de 3,00 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\*

Virus de la parotiditis<sup>1</sup> cepa Jeryl Lynn (Nivel B) (vivos, atenuados) .no menos de 4,30 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\*

Virus de la rubéola<sup>2</sup> cepa Wistar RA 27/3 (vivos, atenuados).....no menos de 3,00 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\*

Virus de la varicela<sup>3</sup> cepa Oka/Merck (vivos, atenuados).....no menos de 3,99 log<sub>10</sub> UFP\*\*

\* Dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares

\*\* Unidades formadoras de placa

(1) Producidos en células de embrión de pollo.

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

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

La vacuna puede contener trazas de albúmina humana recombinante (AHR).

Esta vacuna contiene trazas de neomicina. Ver sección 4.3

### Excipientes con efecto conocido

La vacuna contiene 16 mg de sorbitol. Ver sección 4.4

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Antes de la reconstitución, el polvo es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido y el disolvente es un líquido transparente incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

ProQuad se puede administrar a individuos a partir de los 9 meses de edad bajo circunstancias especiales (por ejemplo, para cumplir con los calendarios nacionales de vacunación, en situaciones de brotes o viaje a una región con alta prevalencia de sarampión; ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

ProQuad debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

- Individuos de 12 meses de edad y mayores  
Los individuos a partir de 12 meses de edad deben recibir dos dosis de ProQuad o una dosis única de ProQuad seguida de una segunda dosis de una vacuna monovalente de varicela para asegurar una óptima protección frente a varicela (ver sección 5.1). Al menos debe transcurrir un mes entre la primera y la segunda dosis de cualquier vacuna de virus vivos atenuados. Es preferible que la segunda dosis sea administrada durante los tres meses posteriores a la primera dosis.
- Individuos entre 9 y 12 meses de edad  
Los datos de seguridad e inmunogenicidad muestran que ProQuad se puede administrar a individuos entre 9 y 12 meses de edad, bajo circunstancias especiales (por ejemplo, de acuerdo con las recomendaciones oficiales o cuando se considera necesaria una protección temprana). En tales casos, los individuos deben recibir una segunda dosis de ProQuad, administrada con un intervalo mínimo de 3 meses, para asegurar una protección óptima frente al sarampión y la varicela (ver secciones 4.4 y 5.1).
- Individuos menores de 9 meses de edad  
ProQuad no está indicado en este subgrupo de la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en niños menores de 9 meses.

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

### Forma de administración

La vacuna se inyecta por vía intramuscular (IM) o vía subcutánea (SC).

Los lugares de inyección recomendados son la región anterolateral superior del muslo en niños pequeños y la región deltoidea en niños mayores, adolescentes y adultos.

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

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento : ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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

## 4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier vacuna de varicela o vacuna de sarampión, parotiditis o rubéola, a cualquiera de los excipientes o a neomicina, que puede estar presente como residuos en cantidades de trazas (ver secciones 2, 4.4 y 6.1).

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

Terapia inmunosupresora en curso (incluyendo altas dosis de corticosteroides) (ver sección 4.8). ProQuad no está contraindicado en sujetos que estén recibiendo corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticosteroides por vía parenteral (por ejemplo, para profilaxis de asma o terapia de sustitución).

Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), por ejemplo inmunodeficiencia grave combinada, agammaglobulinemia y SIDA, o infección por VIH sintomática o con un porcentaje de linfocitos T-CD4+ específico de cada edad en niños menores de 12 meses: <25%; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20%; niños entre 36-59 meses: CD4+ <15% (ver secciones 4.4 y 4.8).

En sujetos gravemente inmunocomprometidos que han sido vacunados inadvertidamente con vacuna que contiene sarampión, se han notificado casos de encefalitis por cuerpos de inclusión asociados a sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección viral por la vacuna de sarampión.

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

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

La vacunación debe ser pospuesta durante cualquier enfermedad con fiebre >38,5°C.

Embarazo. Además, se debe evitar un embarazo durante 1 mes después de la vacunación (ver sección 4.6).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Siempre debe estar preparado el tratamiento médico apropiado y vigilancia en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna.

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

Deben tomarse las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con antecedentes personales o familiares de convulsiones o antecedentes de lesiones cerebrales. El médico deberá estar alerta ante el aumento de temperatura que puede producirse después de la vacunación (ver sección 4.8).

Los individuos menores de 12 meses de edad que son vacunados con una vacuna de sarampión durante brotes de sarampión o por otras razones pueden no responder a la vacuna debido a la presencia de anticuerpos circulantes de origen materno y/o a la inmadurez del sistema inmunológico (ver secciones 4.2 y 5.1).

Esta vacuna contiene 16 mg de sorbitol como excipiente. No debe utilizarse en pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la fructosa.

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

La vacunación con ProQuad puede que no ofrezca protección en todos los vacunados.

### Transmisión

En la mayoría de los individuos susceptibles, se produce excreción de pequeñas cantidades de virus vivos atenuados de la rubéola por la nariz y la garganta, entre los 7 y los 28 días después de la vacunación. No hay evidencia confirmada que indique que dichos virus se transmitan a personas susceptibles que estén en contacto con los individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión por contacto personal estrecho, aunque aceptada como posibilidad teórica, no se considera un riesgo significativo; sin embargo, sí está documentada la transmisión del virus de la vacuna de la rubéola a lactantes a través de la leche materna sin ninguna evidencia de enfermedad clínica (ver sección 4.6).

No se han comunicado casos de transmisión de la cepa Enders' Edmonston más atenuada del virus del sarampión o de la cepa Jeryl Lynn del virus de la parotiditis de personas vacunadas a contactos susceptibles.

La experiencia tras la comercialización de Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) sugiere que, en raras ocasiones, es posible la transmisión del virus de la vacuna de la varicela desde individuos sanos vacunados (que desarrollen o no una erupción de tipo varicelosa) a contactos susceptibles a varicela, así como a individuos de alto riesgo susceptibles a varicela (ver sección 4.8).

Entre las personas de alto riesgo susceptibles a la varicela se encuentran:

- individuos inmunocomprometidos (ver sección 4.3);
- mujeres embarazadas sin historial positivo documentado de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa;
- recién nacidos de madres sin historial positivo documentado de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa.

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

### Trombocitopenia

Esta vacuna debe administrarse por vía subcutánea a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque después de la administración por vía intramuscular en estos individuos puede producirse una hemorragia.

En los ensayos clínicos no se notificaron casos de desarrollo o empeoramiento de trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria con ProQuad. Además se han notificado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con

vacuna del sarampión; vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola y vacuna de la varicela. La experiencia post-comercialización con vacuna de virus vivos de sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia en la actualidad pueden desarrollar una trombocitopenia más intensa tras la vacunación. Además, los individuos que experimentaron trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna de virus vivos de sarampión, parotiditis y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con las siguientes dosis. Puede evaluarse el estado serológico para determinar si son necesarias dosis adicionales de vacuna. En estos casos debe evaluarse cuidadosamente la relación entre el beneficio y el riesgo antes de considerar la vacunación con ProQuad (ver sección 4.8).

#### Crisis febriles

En el periodo de tiempo entre los días 5 y 12 después de la administración de la primera dosis de vacunas tetravalentes de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en niños, se observó un incremento del riesgo de crisis febril en comparación con la administración concomitante de vacunas de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Otras

La vacunación puede ser considerada en pacientes con determinadas inmunodeficiencias donde los beneficios sobrepasan a los riesgos (por ejemplo personas con VIH asintomático, deficiencias de subclases de IgG, neutropenia congénita, enfermedad granulomatosa crónica, y enfermedades con déficit del complemento).

Los pacientes inmunocomprometidos que no tienen contraindicación para esta vacunación (ver sección 4.3) podrían no responder tan bien como los individuos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos pacientes podrían adquirir sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela en caso de contacto, a pesar de la apropiada administración de la vacuna. En estos pacientes se deberá hacer un seguimiento cuidadoso de la aparición de signos de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela.

#### Profilaxis post-exposición

No existen datos clínicos disponibles para ProQuad administrado después de una exposición a sarampión, parotiditis, rubéola o varicela. Sin embargo, la profilaxis post-exposición para varicela y sarampión ha sido demostrada respectivamente con Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y las vacunas que contienen sarampión fabricadas por Merck & Co., Inc.

Interferencia con pruebas de laboratorio: ver sección 4.5.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Los receptores de la vacuna deberán evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación con ProQuad (ver sección 4.4).

No administrar Inmunoglobulina (Ig) o Inmunoglobulina de Varicela Zoster (IgVZ) concomitantemente con ProQuad.

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

La administración de productos derivados de la sangre que contienen anticuerpos frente al virus

varicela zoster, incluyendo IgVZ u otras preparaciones de inmunoglobulinas, durante 1 mes después de una dosis de ProQuad, puede reducir la respuesta inmune a la vacuna y reducir por ello su eficacia protectora. Por lo tanto, se deberá evitar la administración de cualquiera de estos productos hasta 1 mes después de la dosis de ProQuad, a menos que su administración se considere esencial.

Se ha comunicado que las vacunas individuales de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis o rubéola pueden producir una disminución temporal de la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por tanto, si se ha de realizar la prueba de la tuberculina, se administrará antes en cualquier momento, simultáneamente o de 4 a 6 semanas después de la inmunización con ProQuad.

#### Uso concomitante con otras vacunas:

Los ensayos clínicos han demostrado que ProQuad puede administrarse simultáneamente (pero en lugares de inyección diferentes) con Prevenar y/o la vacuna frente a la hepatitis A, o con vacunas monovalentes o combinadas compuestas de antígeno de difteria, tétanos, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada o hepatitis B. En estos estudios clínicos se demostró que las respuestas inmunes no se ven afectadas. Los perfiles de seguridad de las vacunas administradas fueron comparables (ver sección 4.8).

Hay datos insuficientes que apoyen el uso de ProQuad con cualquier otra vacuna.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con ProQuad.

No se han realizado estudios con ProQuad en mujeres embarazadas. Se desconoce si ProQuad puede causar daño en el feto, cuando se administra a mujeres embarazadas, o si puede afectar a la capacidad de reproducción.

Se debe evitar un embarazo durante 1 mes después de la vacunación. Las mujeres que estén intentando un embarazo deben ser advertidas para que lo retrasen.

### Lactancia

Los estudios han demostrado que las mujeres postparto en periodo de lactancia inmunizadas con vacuna de virus vivos atenuados de rubéola pueden secretar el virus en la leche materna y transmitirlo a los niños alimentados con lactancia natural. De los lactantes con evidencia serológica de infección por rubéola, ninguno tuvo enfermedad sintomática. No hay evidencia de que el virus de la vacuna de varicela se excrete por leche materna. Se desconoce si el virus de la vacuna de sarampión o de parotiditis es segregado en la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere la administración de ProQuad a mujeres en período de lactancia.

### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con ProQuad. No se ha evaluado si ProQuad puede afectar a la fertilidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

#### a. Resumen del perfil de seguridad

En 5 ensayos clínicos, ProQuad ha sido administrado sin vacunas concomitantes a 6.038 niños de 12 a 23 meses de edad. Los niños de estos estudios recibieron bien la actual formulación refrigerada estable o una formulación anterior de ProQuad. En estos estudios los niños fueron monitorizados durante las 6 semanas posteriores a la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos diferentes formulaciones después de una dosis única. Las únicas reacciones adversas sistémicas relacionadas con la vacuna notificadas en un porcentaje mayor en los individuos que recibieron la formulación anterior de ProQuad comparado con los individuos que recibieron vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc y Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) fueron fiebre ( $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$  equivalente rectal o febril) y erupción similar a la del sarampión. Tanto la fiebre como la erupción similar a la del sarampión por lo general ocurrieron entre los días 5 y 12 siguientes a la vacunación, fueron de corta duración y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Se notificó dolor/dolor al tacto/molestias en el lugar de la inyección con una tasa estadísticamente más baja en individuos que recibieron ProQuad.

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

Después de la administración única de ProQuad en 7 ensayos clínicos, las tasas de fiebre observadas ( $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$  equivalente rectal) oscilaron entre el 10,1% y el 39,4%. En comparación, después de la administración concomitante de ProQuad con Prevenar y/o la vacuna frente a la hepatitis A en 3 ensayos clínicos, se observaron tasas de fiebre notificadas ( $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$  equivalente rectal) comprendidas entre el 15,2% y el 27,2%.

En un ensayo clínico en que ProQuad se administró de manera concomitante con Infanrix Hexa, las tasas de fiebre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  equivalente rectal) fueron del 69,3% después de la administración concomitante, del 61,1% después de administrar solamente ProQuad y del 57,3% después de administrar sólo Infanrix Hexa; las tasas de fiebre ( $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$  equivalente rectal) fueron del 22,6% después de la administración concomitante, del 20,5% tras administrar sólo ProQuad y del 15,9% después de administrar sólo Infanrix Hexa.

El perfil de seguridad general de ProQuad fue comparable cuando se administró tanto de forma única como concomitantemente.

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

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

#### Niños que recibieron ProQuad por vía intramuscular

Los perfiles generales de seguridad de la vías de administración IM y SC fueron comparables; sin embargo, un menor número de sujetos en el grupo IM experimentaron reacciones adversas en el lugar de inyección después de cada dosis (ver sección 5.1 para la descripción del estudio).

#### Niños que recibieron ProQuad entre los 4 y 6 años de edad después de una inmunización primaria con Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y vacuna frente a sarampión, parotiditis y

### rubéola fabricada por Merck & Co., Inc

Las tasas y tipos de reacciones adversas mostradas en el estudio en el grupo que recibió ProQuad fueron generalmente similares a aquellas observadas en los grupos que recibieron Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc (ver sección 5.1 para la descripción del estudio).

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

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados con el uso de ProQuad fueron: reacciones en el lugar de inyección incluyendo dolor/dolor al tacto/molestias, enrojecimiento, inflamación o contusión; fiebre ( $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$  equivalente rectal); irritabilidad; erupción (incluyendo erupción de tipo sarampión, erupción de tipo varicelosa y erupción en el lugar de inyección); infección del tracto respiratorio superior; vómitos y diarrea.

### b. Tabla de reacciones adversas

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Reacciones adversas	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Infección del oído, Gastroenteritis, Nasofaringitis, Otitis media, Faringitis, Roséola, Infección viral, Sarpullido viral	Poco frecuentes
Bronquiolitis, Eritema del pañal por Candida, Candidiasis, Celulitis, Crup infeccioso, Gastroenteritis viral, Enfermedad de mano, pie y boca, Gripe, Pseudocrup, Infección respiratoria, Infección cutánea, Amigdalitis, Varicela <sup>†‡</sup> , Conjuntivitis viral	Raras
Meningitis aséptica*, Sarampión atípico, Epididimitis, Herpes zóster*, Infección, Gripe, Sarampión, Orquitis, Parotiditis	No conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Leucocitosis, Linfadenopatía	Raras
Linfadenitis, Linfadenopatía regional, Trombocitopenia	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad	Raras

Reacción anafilactoide, Anafilaxis y fenómenos relacionados tales como Edema angioneurótico, Edema facial y Edema periférico, Anafilaxis en individuos con o sin antecedentes alérgicos	No conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Anorexia, Disminución del apetito	Poco frecuentes
Deshidratación	Raras
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Irritabilidad	Frecuentes
Llanto, Insomnio, Trastorno del sueño	Poco frecuentes
Agitación, Apatía, Afectación, Cambios emocionales, Nerviosismo, Inquietud	Raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Crisis febril*, Somnolencia	Poco frecuentes
Ataxia, Convulsión, Dolor de cabeza, Llanto agudo, Hiperquinesia, Hipersomnía, Letargo, Temblor	Raras
Convulsiones o crisis no febriles, Parálisis de Bell, Accidente cerebrovascular, Mareos, Alteraciones del sueño, Encefalitis*, Encefalopatía*, Síndrome de Guillain-Barré, Encefalitis por cuerpos de inclusión asociados a sarampión (ver sección 4.3), Parálisis oculares, Parestesia, Polineuritis, Polineuropatía, Panencefalitis esclerosante subaguda*, Síncope, Mielitis transversa, Temblor	No conocida
<b>Trastornos oculares</b>	
Conjuntivitis, Secreción ocular, Inflamación del párpado, Irritación del ojo, Hinchazón del ojo, Hiperemia ocular, Lagrimeo, Molestias visuales	Raras
Edema en el párpado, Irritación, Neuritis óptica, Retinitis, Neuritis retrobulbar	No conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Dolor de oído	Raras
Sordera nerviosa	No conocida
<b>Trastornos vasculares</b>	
Rubefacción, Palidez	Raras
Extravasación	No conocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos, Congestión nasal, Congestión respiratoria, Rinorrea	Poco frecuentes
Asma, Congestión pulmonar, Trastornos de senos, Estornudos, Sibilancia	Raras
Espasmo bronquial, Bronquitis, Epistaxis, Neumonitis (ver sección 4.3), Neumonía, Congestión pulmonar, Rinitis, Sinusitis, Dolor de garganta	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea, Vómitos	Frecuentes
Dolor abdominal superior, Heces anormales, Estreñimiento, Flatulencia, Náuseas, Incremento de la salivación, Estomatitis, Erupción dental	Raras
Dolor abdominal, Hematoquecia, Úlcera bucal	No conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	

Erupción tipo sarampión <sup>‡</sup> , Erupción, Erupción tipo varicelosa <sup>‡</sup>	Frecuentes
Dermatitis (incluyendo de contacto, atópica y dermatitis del pañal), Eritema por calor, Erupción tipo rubéola <sup>‡</sup> , Urticaria, Exantema vírico, Eczema, Eritema	Poco frecuentes
Acné, Piel húmeda, Dermatitis exfoliativa, Erupción medicamentosa, Exantema, Púrpura Henoch-Schönlein, Livedo reticularis, Erupción papular, Prurito, Decoloración cutánea, Lesiones cutáneas, Erupción zosteriforme	Raras
Eritema multiforme, Herpes simple, Impétigo, Paniculitis, Púrpura, Induración en la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, Quemaduras solares	No conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y huesos</b>	
Dolor del brazo, rigidez musculoesquelética	Raras
Artritis y/o artralgia (normalmente transitorias y raras veces crónicas)*, Dolor musculoesquelético, Mialgia, Dolor en la cadera, pierna o cuello, Hinchazón	No conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Fiebre <sup>‡</sup> , Eritema <sup>‡</sup> o Dolor/dolor al tacto/molestias <sup>‡</sup> en el lugar de inyección	Muy frecuentes
Equimosis o hinchazón <sup>‡</sup> en el lugar de inyección, erupción en el lugar de inyección <sup>‡</sup>	Frecuentes
Astenia/fatiga, Hemorragia en el lugar de inyección, Induración o calor en el lugar de inyección, Masa en el lugar de inyección, Malestar	Poco frecuentes
Enfermedad similar a la gripe, Descamación en el lugar de inyección, Decoloración en el lugar de inyección, Prurito en el lugar de inyección, Erupción no específica en el lugar de inyección, Reacción en el lugar de inyección, Cicatriz en el lugar de inyección, Hipertermia, Dolor, Dolor/dolor al tacto/molestias	Raras
Molestias en el lugar de inyección (Quemazón y/o Escozor de corta duración, Eczema, Edema/Hinchazón, Erupción de tipo urticaria, Hematoma, Induración, Nódulos, Vesículas, pápula y eritema), Inflamación, Anormalidad en los labios, Papilitis, Aspereza/Sequedad, Rigidez, Trauma, Erupción tipo varicelosa, Hemorragia en el lugar de venopunción, Sensación de calor, Calor al tacto	No conocida
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Pérdida de peso	Raras
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Contusión, Lesión tipo mordedura/picadura no venenosa	Raras
<b>Circunstancias sociales</b>	
Alteración de los hábitos normales de vida	Raras

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

\* Ver sección c

### c. Descripción de determinadas reacciones adversas

#### Meningitis aséptica

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

#### Crisis febriles

Se han notificado crisis febriles en niños que recibieron ProQuad. En concordancia con los datos de los estudios clínicos sobre los tiempos de aparición de fiebre y erupción de tipo sarampión, un estudio observacional post-comercialización realizado en niños de 12 a 60 meses de edad reveló un incremento de aproximadamente dos veces (0,70 por 1.000 frente a 0,32 por 1.000 niños) en el riesgo de crisis febriles en el periodo de tiempo entre los días 5 y 12 después de una primera dosis de ProQuad (N=31.298), en comparación con la administración concomitante de la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. y la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) (N=31.298). Estos datos sugieren un caso adicional de crisis febril por cada 2.600 niños vacunados con ProQuad comparado con la administración por separado de la vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc y la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck). Estos datos fueron confirmados por un estudio observacional post-comercialización patrocinado por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos (US Centers for Disease Control and Prevention). En el periodo de 30 días tras la vacunación no se observó un incremento del riesgo de crisis febriles (ver sección 5.1).

#### Encefalitis y encefalopatía

En individuos gravemente inmunocomprometidos que han sido vacunados de forma inadvertida con la vacuna que contiene sarampión, se han notificado encefalitis con cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y desenlace mortal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus vacunal del sarampión (ver sección 4.3); también se ha notificado infección diseminada por el virus vacunal de la rubeola y la parotiditis.

#### PEES

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

#### Artralgia y/o artritis

Artralgia y/o artritis (normalmente transitorias y raras veces crónicas), y polineuritis son características de la infección por rubéola de tipo silvestre y varía en frecuencia y gravedad con la edad y el sexo, siendo mayores en mujeres adultas y menores en niños en edad prepuberal. Las reacciones en las articulaciones tras la vacunación en niños son generalmente poco frecuentes (0 a 3%) y de corta duración. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 al 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y

de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones tienen una incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

#### Artritis crónica

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

#### Casos de herpes zóster en estudios clínicos

En un ensayo clínico se comunicaron 2 casos de herpes zóster en 2.108 individuos sanos de edades comprendidas entre 12 y 23 meses que fueron vacunados con 1 dosis de ProQuad y controlados durante un año. Ambos casos fueron leves y no se comunicaron secuelas.

Los datos de seguimiento activo en niños vacunados con la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y controlados durante 14 años tras la vacunación no demostraron incremento en la frecuencia de herpes zóster en comparación con los niños con varicela previa de tipo salvaje durante la época anterior a la vacunación. Estos datos de seguimiento sugieren en realidad que los niños vacunados frente a varicela pueden tener un menor riesgo de herpes zóster. Sin embargo, en la actualidad se desconoce el efecto a largo plazo de la vacunación frente a varicela en la incidencia de herpes zóster. Actualmente no se dispone de datos a largo plazo con ProQuad (ver sección 5.1).

#### Transmisión

En base a notificaciones aisladas de casos durante el seguimiento post-comercialización de la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck), existe la rara posibilidad de que el virus de la vacuna de varicela pueda transmitirse al entrar en contacto con personas vacunadas con ProQuad que desarrollen o no una erupción de tipo varicelosa (ver sección 4.4).

#### d. Otras poblaciones especiales

##### Individuos inmunocomprometidos (ver sección 4.3)

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

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, Vacuna vírica. Código ATC: J07BD54.

#### Eficacia

No se han realizado estudios formales para evaluar la eficacia de ProQuad. Sin embargo, la eficacia

de Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y de la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. ha sido demostrada en numerosos estudios.

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

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

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

En un estudio comparando 1 dosis (N=1.114) a 2 dosis (N=1.102) de Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck), la eficacia estimada de la vacuna frente a todos los tipos de gravedad de la enfermedad de la varicela durante un período de observación de 10 años fue del 94% para 1 dosis y del 98% para 2 dosis ( $p < 0.001$ ). Durante el período de observación de 10 años, la tasa acumulativa de varicela fue del 7,5% después de 1 dosis y del 2,2% después de 2 dosis. La mayor parte de casos de varicela notificados en los receptores de 1 dosis o 2 dosis de vacuna fueron leves.

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

### Inmunogenicidad

La inmunogenicidad fue estudiada en niños de 12 a 23 meses de edad con un historial clínico negativo de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela que participaron en 5 ensayos clínicos aleatorizados. La inmunogenicidad de la actual formulación refrigerada estable mostró ser similar a la inmunogenicidad de la formulación anterior de ProQuad seis semanas después de una dosis única de la vacuna. La inmunogenicidad de una dosis única de una formulación anterior de ProQuad fue comparable a la inmunogenicidad de una dosis única de las vacunas individuales de las que está compuesta (Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc), las cuales se utilizan actualmente de forma rutinaria para la inmunización en algunos países.

Ensayos clínicos realizados en 6.987 individuos que recibieron ProQuad demostraron respuestas inmunes detectables a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en una alta proporción de los individuos. La presencia de anticuerpos detectables fue valorada por un ensayo de inmunoabsorción de unión enzimática (ELISA) apropiadamente sensible para sarampión, parotiditis (de tipo salvaje y

cepas de la vacuna) y rubéola y por gpELISA para varicela. Después de una dosis única de ProQuad, las tasas de respuesta de la vacuna fueron del 97,7% para sarampión, de 96,3% a 98,8% para parotiditis y 98,8% para rubéola. Mientras que las tasas de seroconversión para varicela fueron uniformemente altas (97,9%-99,8% en todos los estudios), no se observó que la seroconversión se correlacionara bien con la protección. La tasa de respuesta a la vacuna fue del 90,9% (rango de 80,8% a 94,5%) para varicela en base a un nivel de anticuerpos después de la vacunación  $\geq 5$  unidades gpELISA/ml (un nivel de anticuerpos que se ha visto que está altamente correlacionado con la protección a largo plazo). Estos resultados fueron similares a las tasas de respuesta inmune inducida por administración concomitante de una dosis única de Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck) y vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc en distintos lugares de inyección.

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

Se llevó a cabo un estudio clínico con ProQuad administrado siguiendo una pauta de 2 dosis administradas con un intervalo de 3 meses en 1.620 sujetos sanos de 9 a 12 meses de edad en el momento de la primera dosis. El perfil de seguridad después de las dosis 1 y 2 fue en general comparable para todas las cohortes de edad.

En el Grupo Completo de Análisis (sujetos vacunados independientemente de su título basal de anticuerpos) se obtuvieron altas tasas de seroprotección de más del 99% frente a parotiditis, rubéola y varicela después de la dosis 2, sin considerar la edad de los vacunados en el momento de la primera dosis. Después de las dos dosis, las tasas de seroprotección frente a sarampión fueron del 98,1% cuando la primera dosis se administró a los 11 meses comparado con el 98,9% cuando la primera dosis se administró a los 12 meses (objetivo del estudio de no inferioridad cumplido). Después de dos dosis, las tasas de seroprotección frente a sarampión fueron del 94,6% cuando la primera dosis se administró a los 9 meses comparado con el 98,9% cuando la primera dosis se administró a los 12 meses (objetivo del estudio de no inferioridad no cumplido).

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

Valencia (nivel de seroprotección)	Punto en el tiempo	Dosis 1 a los 9 meses / Dosis 2 a los 12 meses N= 527	Dosis 1 a los 11 meses / Dosis 2 a los 14 meses N=480	Dosis 1 a los 12 meses / Dosis 2 a los 15 meses N=466
		Tasas de seroprotección [IC = 95%]	Tasas de seroprotección [IC = 95%]	Tasas de seroprotección [IC = 95%]
<b>Sarampión</b> (título ≥ 255 mUI/ml)	<b>Tras dosis 1</b>	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	<b>Tras dosis 2</b>	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
<b>Parotiditis</b> (título ≥ 10 unidades Ab ELISA/ml)	<b>Tras dosis 1</b>	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	<b>Tras dosis 2</b>	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
<b>Rubéola</b> (título ≥ 10 UI/ml)	<b>Tras dosis 1</b>	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	<b>Tras dosis 2</b>	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]
<b>Varicela</b> (título ≥ 5 unidades gp ELISA/ml)	<b>Tras dosis 1</b>	93,1% [90,6; 95,1]	97,0% [95,1; 98,4]	96,5% [94,4; 98,0]
	<b>Tras dosis 2</b>	100% [99,3; 100]	100% [99,2; 100]	100% [99,2; 100]

Los títulos medios geométricos (GMTs) frente a parotiditis, rubéola y varicela después de la dosis 2 fueron comparables en todas las categorías de edad, mientras que los GMTs frente a sarampión fueron inferiores en los sujetos que recibieron la primera dosis a los 9 meses de edad en comparación con los sujetos que recibieron la primera dosis a los 11 ó 12 meses de edad.

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

En 2 ensayos clínicos, se administró una segunda dosis de ProQuad aproximadamente 3 meses después de la primera dosis a 1.035 sujetos. Las tasas de respuesta de la vacuna fueron del 99,4% para el sarampión, 99,9% para la parotiditis, 98,3% para la rubéola y 99,4% para la varicela (≥ 5 unidades gpELISA/ml). La media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMTs) después de la segunda dosis de ProQuad aumentaron aproximadamente 2 veces para sarampión, parotiditis y rubéola y aproximadamente 41 veces para varicela (para información de seguridad, ver sección 4.8).

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

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

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

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

virus vivos (Oka/Merck) y vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. administradas de forma concomitante en lugares separados de inyección. Además, los GMTs para sarampión, parotiditis y rubéola fueron similares a los de una segunda dosis de la vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. administrada concomitantemente con placebo (para información de seguridad, ver la sección 4.8).

#### Persistencia de Respuesta Inmune

Se evaluó la persistencia de anticuerpos 1 año después de la vacunación en un subconjunto de 2.108 sujetos incluidos en 1 ensayo clínico. Las tasas de persistencia de anticuerpos 1 año después de la vacunación en los receptores de una dosis única de ProQuad fueron del 98,9 % (1.722/1.741) para sarampión, el 96,7 % (1.676/1.733) para parotiditis, el 99,6 % (1.796/1.804) para rubéola y el 97,5 % (1.512/1.550) para varicela ( $\geq 5$  unidades gpELISA/ml).

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

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

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

En el primer estudio, un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo, se hizo un seguimiento de forma activa durante 14 años de aproximadamente 7.600 niños vacunados en 1995 con la vacuna de varicela en su segundo año de vida, con el objetivo de valorar la incidencia de varicela y herpes zóster. Durante el seguimiento completo, la incidencia de varicela fue aproximadamente 10 veces menor entre los vacunados que entre los niños de la misma edad en la época previa a la vacunación (la efectividad estimada de la vacuna durante el periodo de estudio se situó entre el 73% y el 90%). En cuanto al herpes zóster, durante el periodo de seguimiento se produjeron menos casos de herpes zóster entre los vacunados frente a varicela de lo esperado a partir de las tasas en niños de la misma edad con varicela previa de tipo salvaje durante la época anterior a la vacunación (riesgo relativo = 0,61; IC 95%, 0,43-0,89). Los casos de varicela en vacunados y herpes zóster fueron normalmente leves.

En un segundo estudio de seguimiento a largo plazo se llevaron a cabo cinco encuestas transversales de incidencia de varicela durante 15 años, desde 1995 (antes de la vacuna) hasta 2009, cada una a partir de una muestra aleatoria de aproximadamente 8.000 niños y adolescentes de 5 a 19 años de edad. Los resultados mostraron un descenso progresivo de las tasas de varicela hasta un total del 90% al 95% (aproximadamente de 10 a 20 veces) desde 1995 hasta 2009 en todos los grupos de edad, tanto en niños y adolescentes vacunados como en no vacunados. Además, se observó en todos los grupos de edad un descenso en las tasas de hospitalización por varicela de aproximadamente un 90% (unas 10 veces).

#### Estudio Observacional Post-comercialización de Seguridad

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños de 12 meses a 12 años de edad vacunados con ProQuad y 69.237 niños parejos en un grupo control histórico que fueron vacunados concomitantemente con la vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. y la Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck). Además de

evaluar la incidencia de crisis febriles ocurridas en los 30 días posteriores a la primera dosis (ver sección 4.8), el estudio también evaluó la seguridad general de ProQuad en el periodo de 30 días después de la primera o segunda dosis. Aparte del incremento de las crisis febriles después de la primera dosis, no se identificó ningún problema de seguridad después de la primera o segunda dosis.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No aplicable.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios no-clínicos convencionales, pero no existen motivos de preocupación no-clínica que se considere relevante para la seguridad clínica más allá de los datos incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

# **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

### Polvo

Sacarosa

Gelatina hidrolizada

Cloruro sódico

Sorbitol

Glutamato monosódico

Fosfato sódico

Bicarbonato sódico

Fosfato potásico

Cloruro potásico

Medio 199 con sales de Hanks

Medio Mínimo Esencial, Eagle (MEM)

Neomicina

Rojo fenol

Acido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

Urea

### Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

18 meses.

Después de la reconstitución, la vacuna debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado una estabilidad de 30 minutos cuando se almacena entre 20° y 25°C.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar y transportar refrigerado en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

##### ProQuad con Disolvente para reconstitución suministrado en un vial:

Polvo en un vial (vidrio) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en un vial (vidrio) con tapón (goma de clorobutilo) en envases de 1 y 10 viales.

##### ProQuad con Disolvente para reconstitución suministrado en una jeringa precargada:

Polvo en un vial (vidrio) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en una jeringa precargada (vidrio) con aguja fija, con tapón del émbolo (goma de clorobutilo) y protector de la aguja (goma natural) en envases de 1 y 10.

Polvo en un vial (vidrio) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en una jeringa precargada (vidrio) con tapón del émbolo (goma de clorobutilo) y tapón en el extremo (goma de estireno-butadieno), sin aguja, en envases de 1, 10 y 20.

Polvo en un vial (vidrio) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en una jeringa precargada (vidrio) con tapón del émbolo (goma de clorobutilo) y tapón en el extremo (goma de estireno-butadieno), con una o dos agujas separadas, en envases de 1, 10 y 20.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Para la reconstitución de la vacuna utilizar únicamente el disolvente suministrado, ya que carece de conservantes o de otras sustancias antivíricas capaces de inactivar la vacuna. ProQuad, cuando está reconstituido, es un líquido de amarillo claro pálido a rosa claro.

Es importante la utilización de una nueva jeringa y nueva aguja estériles para cada individuo con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

No deben mezclarse en la misma jeringa ProQuad y otras vacunas.

##### Instrucciones para la reconstitución

##### ProQuad con Disolvente para reconstitución suministrado en un vial:

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

Extraer en la misma jeringa todo el contenido de vacuna reconstituida del vial e inyectar el volumen total.

La vacuna reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En el caso de que se observen cualquiera de los anteriores, desechar la vacuna.

ProQuad con Disolvente para reconstitución suministrado en una jeringa precargada:

Inyectar el contenido completo de disolvente de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente para mezclar completamente. Extraer en la misma jeringa todo el contenido de vacuna reconstituida del vial e inyectar el volumen total.

La vacuna reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En el caso de que se observen cualquiera de los anteriores, desechar la vacuna.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francia

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/05/323/001  
EU/1/05/323/002  
EU/1/05/323/003  
EU/1/05/323/004  
EU/1/05/323/005  
EU/1/05/323/006  
EU/1/05/323/007  
EU/1/05/323/008  
EU/1/05/323/009  
EU/1/05/323/010  
EU/1/05/323/011  
EU/1/05/323/012  
EU/1/05/323/013

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 6/abril/2006  
Fecha de la última renovación: 16/diciembre/2015

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.