



El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de emisión del mismo. **11 MAY 2017**

Expediente N° 1-47-5482-14-7

DISPOSICIÓN N° **4692**

69

[Signature]
Dr. ROBERTO
Subadministrador Nacional
A N M A T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1107AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAJ), CABA

Sede Central
Av. de Mayo S/n°
(C1084AAD), CABA

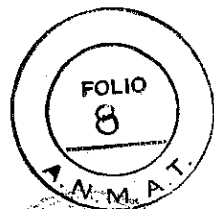
[Signature]
MSD ARGENTINA S.R.L.

[Signature]
MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balónes
CO-DIRECTOR TÉCNICO

DIRECCIÓN DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICA
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS DE

16 JUN 2017

A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PRESCRIPTOR
PROQUAD®

Vacuna contra sarampión, paperas, rubeola y varicela de virus vivos atenuados
Inyectable Liofilizado – Vía subcutánea
VENTA BAJO RECETA

4 6 9 2

FÓRMULA:

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


Virus del sarampión	3,00 log ₁₀ CCID ₅₀ *
Virus de la paperas	4,30 log ₁₀ CCID ₅₀ *
Virus de la rubéola	3,00 log ₁₀ CCID ₅₀ *
Virus de la varicela	3,99 log ₁₀ UFP**
Sacarosa	20 mg
Gelatina hidrolizada	11 mg
Cloruro de sodio	2,3 mg
Sorbitol	16 mg
Médium 199	0,67 mg
L-glutamato de sodio	0,38 mg
Fosfato de sodio (mono y dibásico)	1,4 mg
Bicarbonato de sodio	0,13 mg
Medio mínimo esencial, Eagle	0,14 mg
Fosfato de potasio (mono y dibásico)	94 µg
Cloruro de potasio	58 µg
Neomicina	5,0 µg
Rojo fenol	1,0 µg
Urea	2,5 mg

* Dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares


** Unidades formadoras de placa

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, Vacuna vírica.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

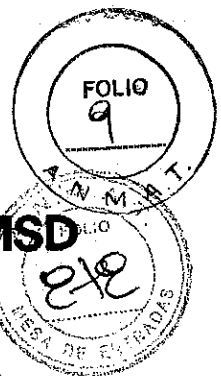
C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Código ATC: J07BD54.



MSD



4692

PROQUAD es una preparación liofilizada virus vivos y atenuados.

Esta vacuna atenuada contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela se presenta en forma liofilizada para reconstituir según indicaciones. Luego de reconstituida con el diluyente, es una preparación estéril para administración inyectable por vía subcutánea.

INDICACIONES:

ProQuad está indicado para la vacunación simultánea frente a sarampión, paperas, 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 "Posología y forma de administración, "Advertencias y precauciones de uso" y "Propiedades farmacodinámicas").

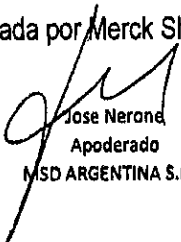
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

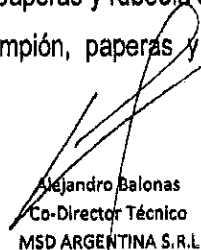
Eficacia

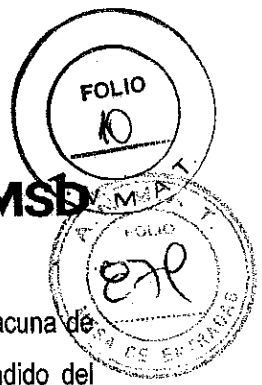
No se han realizado estudios formales para evaluar la eficacia de ProQuad. Sin embargo, la eficacia de vacuna de varicela de virus vivos (Oka/Merck) y de la vacuna de sarampión, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. ha sido demostrada en numerosos estudios.

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


Jose Nerand
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



4692

Se han distribuido más de 518 millones de dosis por todo el mundo (1978-2007) de la vacuna de sarampión, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. 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.

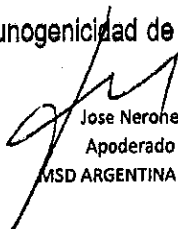
En ensayos clínicos combinados de una dosis única de vacuna de varicela de virus vivos (Oka/Merck) en niños sanos, la eficacia protectora de la vacuna frente a todos los grados de gravedad de la enfermedad de la varicela estuvo entre el 81% y el 100%. En un estudio grande de casos y controles, se estimó 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=1114) a 2 dosis (N=1102) 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 > 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 ≥ 5 unidades gpELISA/ml similares a las observadas después de la vacunación con vacuna de varicela de virus vivos (Oka/Merck).

Inmunogenicidad

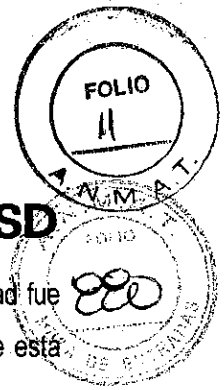
La inmunogenicidad fue estudiada en niños de 12 a 23 meses de edad con un historial clínico negativo de sarampión, paperas, rubéola y varicela que participaron en 5 ensayos clínicos aleatorios. La inmunogenicidad de la actual formulación refrigerada estable mostró ser similar a la inmunogenicidad de la formulación anterior de ProQuad seis semanas después de una dosis única


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

4592



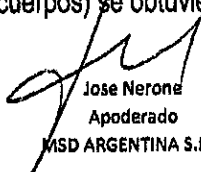
de la vacuna. La inmunogenicidad de una dosis única de una formulación anterior de ProQuad fue comparable a la inmunogenicidad de una dosis única de las vacunas individuales de las que está compuesta (vacuna de varicela de virus vivos (Oka/Merck) y vacuna frente a sarampión, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp.), las cuales se utilizan actualmente de forma rutinaria para la inmunización en algunos países.

Ensayos clínicos realizados en 6987 individuos que recibieron ProQuad demostraron respuestas inmunes detectables a sarampión, paperas, 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, paperas (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 paperas 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% (entre 80,8% y 94,5%) para varicela en base a un nivel de anticuerpos después de la vacunación ≥ 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, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. en distintos lugares de inyección.

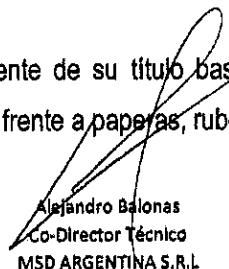
Evaluación de la inmunogenicidad en niños de 9 a 12 meses de edad en el momento de la primera dosis

Se llevó a cabo un ensayo clínico con ProQuad administrado siguiendo una pauta de 2 dosis administradas con un intervalo de 3 meses en 1620 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 paperas, rubéola y


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

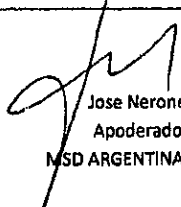
C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

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, paperas, 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%]
Sarampión (título \geq 255 mUI/mL)	Tras dosis 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Tras dosis 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Paperas (título \geq 10 U Ab ELISA/mL)	Tras dosis 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Tras dosis 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubeola (título \geq 10 UI/mL)	Tras dosis 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



	Tras dosis 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]
Varicela (título ≥ 5 unidades gp ELISA/mL)	Tras dosis 1	93,1% [90,6; 95,1]	97,0% [95,1; 98,4]	96,5% [94,4; 98,0]
	Tras dosis 2	100% [99,3; 100]	1000% [99,2; 100]	100% [99,2; 100]

Los títulos medios geométricos (GMTs) frente a paperas, 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 1035 sujetos. Las tasas de respuesta de la vacuna fueron del 99,4% para el sarampión, 99,9% para la paperas, 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 aumentó aproximadamente 2 veces para sarampión, paperas y rubéola y aproximadamente 41 veces para varicela (ver "Reacciones adversas").

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, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp.

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, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. al menos 1 mes antes de la participación en el estudio. Después de la dosis de ProQuad, los GMTs para sarampión, paperas, 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, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. administradas de forma concomitante en lugares separados de

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

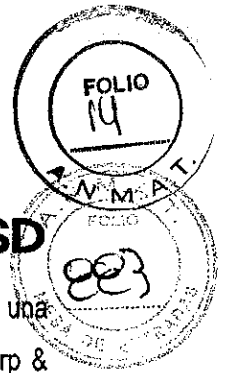
C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

4692



MSD



inyección. Además, los GMTs para sarampión, paperas y rubéola fueron similares a los de una segunda dosis de la vacuna frente a sarampión, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. administrada concomitantemente con placebo (ver "Reacciones adversas").

Persistencia de Respuesta Inmune

Se evaluó la persistencia de anticuerpos 1 año después de la vacunación en un subconjunto de 2108 sujetos incluidos en 1 ensayo clínico. Las tasas de persistencia de anticuerpos 1 año después de la vacunación en los receptores de una dosis única de ProQuad fueron del 98,9 % (1.722/1.741) para sarampión, el 96,7 % (1.676/1.733) para paperas, el 99,6 % (1.796/1.804) para rubéola y el 97,5 % (1.512/1.550) para varicela (≥ 5 unidades gpELISA/ml).

La experiencia con la vacuna frente a sarampión, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. demuestra que los anticuerpos frente a sarampión, paperas 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

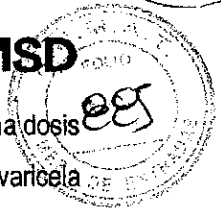
Los datos de seguimiento procedentes de dos estudios observacionales de efectividad en Estados Unidos confirmaron que la vacunación generalizada frente a la varicela reduce el riesgo de varicela en aproximadamente un 90% y que la protección se mantiene durante al menos 15 años tanto en los individuos 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 7600 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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



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: "Propiedades farmacodinámicas"). 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 "Advertencias y precauciones de uso" y "Propiedades farmacodinámicas").
- 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, paperas y rubéola y la vacuna de varicela.

Forma de administración

La vacuna se inyecta por vía subcutánea en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

Antes de manipular o administrar este medicamento se deben tomar precauciones: ver "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

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 8000 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, paperas y rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. 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 "Reacciones adversas"), 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.

Propiedades farmacocinéticas


En vacunas no es necesaria la evaluación de las propiedades farmacocinéticas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

- Individuos de 12 meses de edad y mayores


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
26-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

FOLIO
14
ANMAT



SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
REPUBLICA ARGENTINA
ANMAT

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

4692

NO INYECTAR POR VÍA INTRAVASCULAR.

CONTRAINDICACIONES:

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier vacuna de varicela o vacuna de sarampión, paperas o rubéola, a cualquiera de los excipientes o a neomicina, que puede estar presente como residuos en cantidades de trazas (ver: "Composición cuali-cuantitativa", "Advertencias y precauciones de uso").

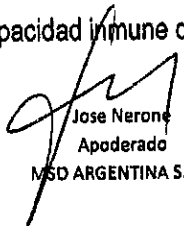
Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten al sistema hematopoyético y linfático.

Terapia inmunosupresora en curso (incluyendo altas dosis de corticosteroides). 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 "Advertencias y precauciones de uso").

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.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



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 "Fertilidad, embarazo y lactancia").

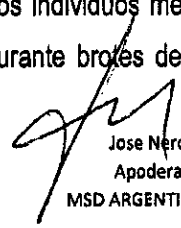
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

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

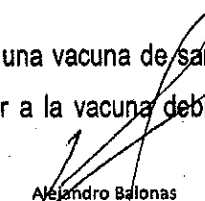
Además, la vacuna de virus vivos de sarampión y paperas se produce en cultivos celulares de embrión de pollo. Personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión 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.

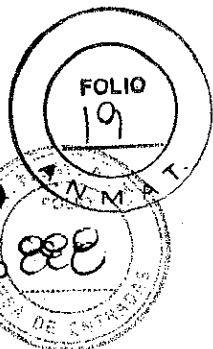
Deben tomarse las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con antecedentes personales o familiares de convulsiones o antecedentes de lesiones cerebrales. El médico deberá estar alerta ante el aumento de temperatura que puede producirse después de la vacunación (ver "Reacciones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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



presencia de anticuerpos circulantes de origen materno y/o a la inmadurez del sistema inmunológico (ver secciones "Posología y modo de administración" y "Propiedades farmacodinámicas").

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

692

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.

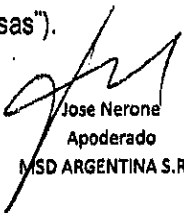
La vacunación con ProQuad puede que no ofrezca protección en todos los vacunados.

Transmisión

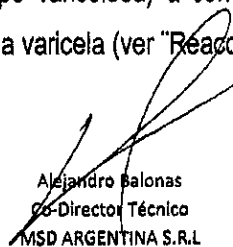
En la mayoría de los individuos susceptibles, se produce excreción de pequeñas cantidades de virus vivos atenuados de la rubéola por la nariz y la garganta, entre los 7 y los 28 días después de la vacunación. No hay evidencia confirmada que indique que dichos virus se transmitan a personas susceptibles 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 "Fertilidad, embarazo y lactancia").

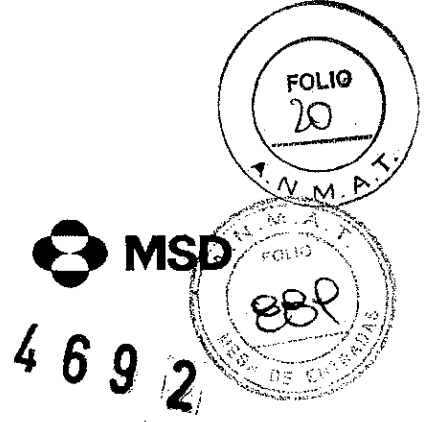
No se han comunicado casos de transmisión de la cepa Enders' Edmonston más atenuada del virus del sarampión o de la cepa Jeryl Lynn del virus de la paperas de personas vacunadas a contactos susceptibles.

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 "Reacciones adversas").


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

- individuos inmunocomprometidos (ver "Contraindicaciones");
- 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

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, paperas y rubéola y vacuna de la varicela. La experiencia post-comercialización con vacuna de virus vivos de sarampión, paperas 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, paperas 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 "Reacciones adversas").

Crisis febriles


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonjas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



En el periodo de tiempo entre los días 5 y 12 después de la administración de la primera dosis de vacunas tetravalentes de sarampión, paperas, rubéola y varicela en niños, se observó un incremento del riesgo de crisis febril en comparación con la administración concomitante de vacunas de sarampión, paperas, rubéola y varicela (ver "Reacciones adversas" y "Propiedades farmacodinámicas").

46912

Otras

La vacunación puede ser considerada en pacientes con determinadas inmunodeficiencias dónde 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, paperas, 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, paperas, rubéola, y varicela.

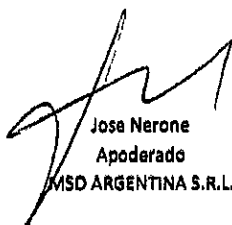
Profilaxis post-exposición

No existen datos clínicos disponibles para ProQuad administrado después de una exposición a sarampión, paperas, 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 Sharp & Dohme Corp.

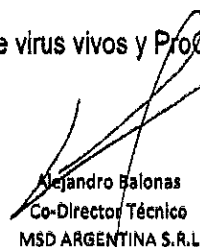
Interferencia con pruebas de laboratorio: ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"

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.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Los receptores de la vacuna deberán evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación con ProQuad (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

4 6 9 2

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

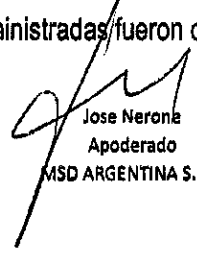
La administración concomitante de inmunoglobulinas con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación debe retrasarse al menos 3 meses después de una transfusión de sangre o plasma, o la administración de inmunoglobulinas (Ig). Sin embargo el intervalo apropiado sugerido entre 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.

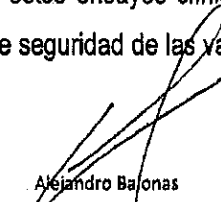
Se ha comunicado que las vacunas individuales de virus vivos atenuados de sarampión, paperas o rubéola pueden producir una disminución temporal de la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por tanto, si se ha de realizar la prueba de la tuberculina, se administrará antes en cualquier momento, simultáneamente 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 ensayos clínicos se demostró que las respuestas inmunes no se ven afectadas. Los perfiles de seguridad de las vacunas administradas fueron comparables (ver "Reacciones adversas").


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Bajonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

