

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

M-M-RvaxPro polvo y disolvente para suspensión inyectable
M-M-RvaxPro polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna del sarampión, la parotiditis y la rubéola (virus vivos)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Virus del sarampión¹ cepa Enders' Edmonston (vivos, atenuados)..... no menos de 1×10^3 TCID₅₀*
Virus de la parotiditis¹ cepa Jeryl Lynn [Nivel B] (vivos, atenuados) ... no menos de $12,5 \times 10^3$ TCID₅₀*
Virus de la rubéola² cepa Wistar RA 27/3 (vivos, atenuados)..... no menos de 1×10^3 TCID₅₀*

* Dosis que infecta al 50 % de los histocultivos.

¹ producidos en células de embrión de pollo.

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

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

Esta vacuna contiene cantidades traza de neomicina. Ver sección 4.3.

Excipiente(s) con efecto conocido

Esta vacuna contiene 14,5 miligramos de sorbitol por dosis. 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 amarillo pálido y el disolvente es un líquido transparente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

M-M-RvaxPro está indicado para la vacunación simultánea frente a sarampión, parotiditis y rubéola en individuos desde los 12 meses de edad (ver sección 4.2).

M-M-RvaxPro se puede administrar, en circunstancias especiales, a niños desde los 9 meses de edad (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para su uso en epidemias de sarampión, en vacunación tras la exposición, o para su uso en individuos mayores de 9 meses no vacunados previamente que estén en contacto con mujeres embarazadas susceptibles, y personas que puedan ser susceptibles a la parotiditis y la rubéola, ver sección 5.1.

M-M-RvaxPro debe administrarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

- Individuos de 12 meses de edad o mayores:
Los individuos de edad igual o superior a 12 meses deben recibir una dosis en una fecha elegida. Puede administrarse una segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera dosis en base a las recomendaciones oficiales. La segunda dosis está pensada para aquellos individuos que por algún motivo no respondieron a la primera dosis.
- Niños entre 9 y 12 meses de edad:
Los datos de seguridad e inmunogenicidad muestran que M-M-RvaxPro se puede administrar a niños entre 9 y 12 meses de edad de acuerdo con las recomendaciones oficiales o cuando se considera necesaria una protección temprana (por ejemplo, guarderías, brotes epidémicos o viajes a una región con alta prevalencia de sarampión). Estos niños deben volver a vacunarse entre los 12 y 15 meses. Debe considerarse la administración de una dosis adicional de vacuna de sarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales (ver las secciones 4.4 y 5.1).
- Niños menores de 9 meses de edad:
Actualmente no se dispone de datos de eficacia y seguridad de M-M-RvaxPro para su uso en niños menores de 9 meses de edad.

Forma de administración

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

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

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

Para consultar las precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento y para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

NO INYECTAR INTRAVASCULARMENTE.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier vacuna de sarampión, parotiditis o rubéola, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, incluyendo neomicina (ver las secciones 2 y 4.4).

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

Se debe retrasar la vacunación durante cualquier enfermedad con fiebre $> 38,5$ °C.

Tuberculosis activa no tratada. Los niños bajo tratamiento de tuberculosis no han experimentado exacerbación de la enfermedad cuando se inmuniza con vacunas de virus vivos de sarampión. No se han realizado estudios hasta la fecha sobre los efectos de las vacunas de virus de sarampión sobre niños con tuberculosis no tratada.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten a los sistemas hematopoyético y linfático.

Terapia inmunosupresora en curso (incluyendo altas dosis de corticosteroides). M-M-RvaxPro 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+ específicos de cada edad en niños menores de 12 meses: CD4+ < 25 %; niños entre 12-35 meses: CD4+ < 20 %; niños entre 36-59 meses: CD4+ < 15 % (ver sección 4.4).

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 mortal 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado para el caso raro de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna (ver sección 4.8).

Los adultos y adolescentes con antecedentes de alergias pueden presentar potencialmente mayor riesgo de padecer reacciones anafilácticas ó anafilactoides. Después de la vacunación se recomienda un estrecho seguimiento para tratar los primeros signos de estas reacciones.

Debido a que las vacunas de virus vivos de sarampión y parotiditis se producen en cultivos celulares de embrión de pollo, las 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 mayor riesgo 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 M-M-RvaxPro 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 niños de 9 a 12 meses de edad vacunados con una vacuna de sarampión debido a brotes de sarampión o a otros motivos, pueden no responder a la vacuna debido a la presencia de anticuerpos circulantes de origen materno y/o a una inmadurez del sistema inmunológico (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Trombocitopenia

Esta vacuna debe ser administrada por vía subcutánea a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que se podría producir hemorragia después de la administración intramuscular a estas personas.

Los individuos con trombocitopenia pueden desarrollar una trombocitopenia más grave tras la vacunación. Además, las personas que experimentaron trombocitopenia con la primera dosis de M-M-RvaxPro (o las vacunas que lo componen) pueden desarrollar trombocitopenia con las siguientes dosis. Se deberá evaluar el estado serológico para determinar si son necesarias dosis adicionales de vacuna. En estos casos la relación entre el beneficio y el posible riesgo se deberá evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación (ver sección 4.8).

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 o rubéola 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 y rubéola.

La vacunación con M-M-RvaxPro puede no dar como resultado la protección de todos los vacunados.

Transmisión

En la mayoría de los individuos susceptibles se produce la excreción de pequeñas cantidades de virus vivos atenuados de la rubéola por la nariz o 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 desde personas vacunadas a contactos susceptibles.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 miligramos) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Potasio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 miligramos) por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio".

Sorbitol (E-420)

Este medicamento contiene 14,5 miligramos de sorbitol por dosis. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

Interferencia con pruebas de laboratorio: ver sección 4.5.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inmunoglobulina

No administrar Inmunoglobulina (IG) concomitantemente con M-M-RvaxPro.

La administración concomitante de inmunoglobulinas con M-M-RvaxPro puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación se debe retrasar al menos 3 meses después de una transfusión de sangre o plasma, o la administración de inmunoglobulina sérica humana.

Se debe evitar la administración de derivados sanguíneos que contengan anticuerpos frente a sarampión, parotiditis o rubéola, inclusive preparaciones de inmunoglobulinas, durante 1 mes después de una dosis de M-M-RvaxPro a menos que se considere esencial.

Pruebas de laboratorio

Se ha notificado que las vacunas individuales de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis y rubéola pueden producir una depresión temporal de la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por tanto, si se ha de realizar un test de tuberculina, se administrará o en cualquier momento antes, o simultáneamente, o de 4 a 6 semanas después de la vacunación con M-M-RvaxPro.

Uso con otras vacunas

Actualmente no se han realizado estudios específicos sobre el uso concomitante de M-M-RvaxPro y otras vacunas. Sin embargo, puede considerarse que existe experiencia con esta vacuna ya que M-M-RvaxPro ha demostrado tener unos perfiles de seguridad e inmunogenicidad similares a la anterior formulación de vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc.

Los datos clínicos publicados apoyan la administración concomitante de la anterior formulación de la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co Inc. con otras vacunaciones de la infancia, incluidas DTPa (o DTPe), VPI (o VPO), HIB (*Haemophilus influenzae* tipo b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* tipo b con vacuna frente a Hepatitis B), y VAR (varicela). M-M-RvaxPro se puede administrar concomitantemente en distintos lugares de inyección, o un mes antes o después de la administración de otras vacunas de virus vivos.

En base a los ensayos clínicos con vacunas tetravalentes de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela y con la formulación previa de la vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc., M-M-RvaxPro puede administrarse simultáneamente (pero en lugares de inyección diferentes) con Prevenar y/o la vacuna frente a hepatitis A. En estos ensayos clínicos, se demostró que las respuestas inmunes no se ven afectadas y en general los perfiles de seguridad de las vacunas administradas fueron similares.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con M-M-RvaxPro.

No se han realizado estudios con M-M-RvaxPro en mujeres embarazadas. Se desconoce si M-M-RvaxPro puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad de reproducción.

Sin embargo, el daño fetal no ha sido documentado cuando se administran vacunas de sarampión o parotiditis a mujeres embarazadas. Aunque no se puede excluir un riesgo teórico, no se ha notificado ningún caso de síndrome de rubéola congénita en más de 3.500 mujeres susceptibles que desconocían estar en los primeros estadios del embarazo cuando fueron vacunadas con vacunas que contenían rubéola. Por lo tanto, la vacunación inadvertida de mujeres que desconocían estar embarazadas con vacunas que contengan sarampión, parotiditis o rubéola no debería ser un motivo para interrumpir el embarazo.

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

Lactancia

Los estudios han demostrado que las mujeres posparto 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. Se desconoce si el virus de la vacuna de sarampión o de la parotiditis es secretado en la leche materna; por lo tanto, se deberá tener precaución cuando se administre M-M-RvaxPro a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con M-M-RvaxPro.

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 que la influencia de M-M-RvaxPro sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, se administró M-M-RvaxPro a 1.965 niños (ver sección 5.1), y el perfil de seguridad general fue comparable a la anterior formulación de vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc.

En un ensayo clínico, 752 niños recibieron M-M-RvaxPro, por vía intramuscular o subcutánea. El perfil de seguridad general de cualquiera de las dos vías de administración fue comparable, aunque las reacciones en el lugar de inyección fueron menos frecuentes en el grupo con administración intramuscular (IM) (15,8 %) comparado con el grupo con administración subcutánea (SC) (25,8 %).

Todas las reacciones adversas fueron evaluadas en 1.940 niños. Entre estos niños, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna, resumidas en la sección b, después de la vacunación con M-M-RvaxPro (excluyendo los casos aislados con frecuencia < 0,2 %).

En comparación con la primera dosis, una segunda dosis de M-M-RvaxPro no se asocia con un incremento en la incidencia y la gravedad de los síntomas clínicos incluyendo aquellos que sugieren una reacción de hipersensibilidad.

Además, están disponibles y se resumen en la sección b, otras reacciones adversas notificadas con el uso poscomercialización de M-M-RvaxPro y/o en ensayos clínicos y uso poscomercialización de las formulaciones previas de vacunas monovalentes y combinadas frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricadas por Merck & Co., Inc. sin considerar la causalidad o frecuencia. La frecuencia de estos acontecimientos adversos se clasifica como “frecuencia no conocida” cuando no se puede estimar a partir de los datos disponibles. Estos datos se obtuvieron de más de 400 millones de dosis distribuidas por todo el mundo.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con el uso de M-M-RvaxPro fueron: fiebre (38,5 °C o más alta); reacciones en el lugar de inyección incluyendo dolor, hinchazón y eritema.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se registraron bajo títulos de frecuencia de acuerdo a la siguiente convención: [Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio superior o infección viral.	Poco frecuentes
Meningitis aséptica [†] , Sarampión atípico, Epididimitis, Orquitis, Otitis media, Parotiditis, Rinitis, Panencefalitis esclerosante subaguda [†]	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Linfadenopatía regional, Trombocitopenia	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Reacción anafilactoide, Anafilaxis y fenómenos relacionados tales como Edema angioneurótico,	Frecuencia no conocida

Reacciones adversas	Frecuencia
Edema facial y Edema periférico	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Llanto	Poco frecuentes
Irritabilidad	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Convulsiones afebriles o crisis, Ataxia, Mareos, Encefalitis [†] , Encefalopatía [†] , Convulsiones febriles (en niños), Síndrome de Guillain-Barre, Dolor de cabeza, Encefalitis por cuerpos de inclusión asociados a sarampión (MIBE) (ver sección 4.3), Parálisis ocular, Neuritis óptica, Parestesia, Polineuritis, Polineuropatía, Neuritis retrobulbar, Síncope	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos oculares</i>	
Conjuntivitis, Retinitis	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Sordera nerviosa	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Rinorrea	Poco frecuentes
Espasmo bronquial, Tos, Neumonía, Neumonitis (ver sección 4.3), Dolor de garganta	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarrea o Vómitos	Poco frecuentes
Náuseas	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción morbiliforme u otras erupciones	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes
Paniculitis, Prurito, Púrpura, Induración en la piel, Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Artritis [†] y/o Artralgia [†] (normalmente transitoria y raras veces crónica), Mialgia	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Fiebre (38,5 °C o más elevada), Eritema en el lugar de inyección, Dolor en el lugar de inyección e Hinchazón en el lugar de inyección	Muy frecuentes
Cardenales en el lugar de inyección	Frecuentes
Erupción en el lugar de inyección	Poco frecuentes
Quemazón y/o escozor de corta duración en el lugar de la inyección, Malestar general, Papilitis, Edema periférico, Hinchazón, Dolor a la presión, Vesículas en el lugar de la inyección, Pápula y Eritema en el lugar de inyección.	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos vasculares</i>	
Vasculitis	Frecuencia no conocida

[†] ver sección c

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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 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.

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.

Panencefalitis esclerosante subaguda

No hay evidencias de que la vacuna frente a sarampión pueda causar PEES. Se han notificado casos de PEES en niños sin antecedentes de infección por sarampión de tipo salvaje 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 ensayo caso-control retrospectivo realizado por el US Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos) muestran que el efecto global de la vacuna contra el 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 salvaje y varían 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 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 pueden tener una incidencia intermedia entre las observadas en niñas 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 rubeola 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.

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

Raramente se ha notificado la administración de dosis de M-M-RvaxPro superiores a las recomendadas y el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado con la dosis recomendada de M-M-RvaxPro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna vírica, código ATC: J07BD52.

Evaluación de la inmunogenicidad y eficacia clínica

Un estudio comparativo en 1.279 individuos que recibieron M-M-RvaxPro o la anterior formulación (fabricada con albúmina sérica humana) de vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. demostraron una inmunogenicidad y seguridad similares entre los 2 productos.

Estudios clínicos realizados en 284 niños con triple seronegatividad, de edades comprendidas entre 11 meses y 7 años, demostraron que la anterior formulación de vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. es altamente inmunógena y generalmente bien tolerada. En estos estudios, una sola inyección de la vacuna inducía anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) del sarampión en el 95 %, anticuerpos neutralizantes de la parotiditis en el 96 % y anticuerpos IH de la rubéola en el 99 % de las personas susceptibles.

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 la vacuna tetravalente frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela fabricada por Merck & Co. Inc., 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 y rubéola 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 y rubéola para el grupo completo de análisis se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1: Tasas de seroprotección frente a sarampión, parotiditis y rubéola, 6 semanas después de la dosis 1 y 6 semanas después de la dosis 2 de la vacuna tetravalente de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela fabricada por Merck & Co, Inc – Grupo completo de análisis

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 ≥ 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]
Parotiditis (título ≥ 10 unidades Ac 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]
Rubéola (título ≥ 10 UI/ml)	Tras dosis 1	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Tras dosis 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]

Los títulos medios geométricos (GMTs) frente a parotiditis y rubéola 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 o 12 meses de edad.

Un estudio comparativo en 752 sujetos que recibieron M-M-RvaxPro por vía intramuscular o por vía subcutánea demostró un perfil de inmunogenicidad similar entre ambas vías de administración.

La eficacia de los componentes de la anterior formulación de vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. fue establecida en una serie de estudios de campo controlados doble-ciego, que demostraron un alto grado de eficacia protectora concedida por los componentes individuales de la vacuna. Estos estudios también establecieron que la seroconversión en respuesta a la vacunación frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola va paralela a la protección frente a estas enfermedades.

Vacunación posexposición

La vacunación de individuos expuestos a sarampión natural puede proporcionar alguna protección si la vacuna se administra en las primeras 72 horas después de la exposición. Sin embargo, si la vacuna se administra pocos días antes de la exposición, puede ofrecer una protección sustancial. No hay una evidencia concluyente de que la vacunación de individuos recientemente expuestos a parotiditis o rubéola naturales proporcione protección.

Efectividad

Se han administrado en todo el mundo más de 400 millones de dosis de la anterior formulación de vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. (1978 a 2003). La práctica extendida de un programa de vacunación de 2 dosis en los Estados Unidos y países como Finlandia y Suecia ha conducido a una reducción > 99 % de la incidencia de cada una de las 3 enfermedades indicadas.

Mujeres adolescentes y adultas no embarazadas

La inmunización de adolescentes no embarazadas susceptibles y mujeres adultas en edad fértil con la vacuna de virus de rubéola vivos atenuados está indicada si se siguen ciertas precauciones (ver las

secciones 4.4 y 4.6). La vacunación de mujeres pospúberales susceptibles confiere protección individual frente a contraer posteriores infecciones de rubéola durante el embarazo, lo cual, a su vez, previene la infección del feto y el consecuente daño congénito de la rubéola.

Para reducir el riesgo de exposición de la mujer embarazada, los individuos mayores de 9 meses no vacunados previamente que estén en contacto con mujeres embarazadas susceptibles deberían ser vacunados con vacuna de virus vivos atenuados de rubéola (tal como M-M-RvaxPro o una vacuna monovalente de rubéola).

Individuos probablemente susceptibles a parotiditis y rubéola

M-M-RvaxPro es el preferido para la vacunación de personas probablemente susceptibles a parotiditis y rubéola. Si la vacuna monovalente de sarampión no está fácilmente disponible, los individuos que requieran una vacunación frente a sarampión pueden recibir M-M-RvaxPro sin considerar su estado de inmunización frente a parotiditis o rubéola.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Sorbitol (E-420)

Fosfato de sodio ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$)

Fosfato de potasio ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$)

Sacarosa

Gelatina hidrolizada

Medio 199 con sales de Hanks

Medio Mínimo Esencial, Eagle (MEM)

L-glutamato monosódico

Neomicina

Rojo fenol

Bicarbonato de sodio (NaHCO_3)

Ácido clorhídrico (HCl) (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (NaOH) (para ajustar el pH)

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

2 años.

Después de la reconstitución, la vacuna debe utilizarse inmediatamente; sin embargo, se ha demostrado una estabilidad de 8 horas hasta su utilización cuando se conserva en nevera entre 2 °C y 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar el vial de polvo en el embalaje exterior 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

M-M-RvaxPro con disolvente para reconstitución suministrado en un vial:

Polvo en un vial (vidrio Tipo I) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en un vial (vidrio Tipo I) con tapón (goma de clorobutilo) en un tamaño de envase de 1, 5 y 10.

M-M-RvaxPro con disolvente para reconstitución suministrado en una jeringa precargada:

Polvo en un vial (vidrio Tipo I) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en una jeringa precargada (vidrio Tipo I) con tapón del embolo (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 Tipo I) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en una jeringa precargada (vidrio Tipo I) con tapón del embolo (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

Antes de mezclar con el disolvente, el polvo de la vacuna es una masa compacta cristalina de color amarillo pálido. El disolvente es un líquido transparente incoloro. Cuando está completamente reconstituido, la vacuna es un líquido amarillo claro.

Para la reconstitución de la vacuna, utilizar el disolvente suministrado.

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

Se debe utilizar una aguja para la reconstitución y otra aguja distinta para la inyección.

Instrucciones para la reconstitución

M-M-RvaxPro con disolvente para reconstitución suministrado en un vial:

Extraer el contenido completo del vial de disolvente en una jeringa que se va a utilizar para la reconstitución e inyección. Inyectar el contenido completo de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente para mezclar completamente.

La vacuna reconstituida no se debe utilizar si se advierte cualquier partícula extraña o si el aspecto del disolvente o del polvo o de la vacuna reconstituida difiere de lo descrito anteriormente.

Después de la reconstitución, se recomienda administrar la vacuna inmediatamente para minimizar la pérdida de potencia o en el transcurso de 8 horas si se almacena en nevera.

No congelar la vacuna reconstituida.

Extraer el contenido completo de la vacuna reconstituida del vial en una jeringa, cambiar la aguja e inyectar el contenido completo por vía subcutánea o intramuscular.

M-M-RvaxPro con disolvente para la reconstitución suministrado en una jeringa precargada:

Para colocar la aguja, se debe colocar firmemente en el extremo de la jeringa y asegurarla mediante un cuarto de giro (90 °).

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

La vacuna reconstituida no se debe utilizar si se advierte cualquier partícula extraña o si el aspecto del disolvente o del polvo o de la vacuna reconstituida difiere de lo descrito anteriormente.

Después de la reconstitución, se recomienda administrar la vacuna inmediatamente para minimizar la pérdida de potencia o en el transcurso de 8 horas si se almacena en nevera.

No congelar la vacuna reconstituida.

Extraer el contenido completo de la vacuna reconstituida del vial en una jeringa, cambiar la aguja e inyectar el contenido completo por vía subcutánea o intramuscular.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/337/001
EU/1/06/337/002
EU/1/06/337/005
EU/1/06/337/006
EU/1/06/337/007
EU/1/06/337/008
EU/1/06/337/009
EU/1/06/337/010
EU/1/06/337/011
EU/1/06/337/012
EU/1/06/337/013
EU/1/06/337/014

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

Fecha de la primera autorización: 5/mayo/2006
Fecha de la última renovación: 05/mayo/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2022

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