

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vesiculture 30 mg/vial polvo para suspensión intravesical

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mycobacterium bovis BCG (Bacillus Calmette-Guérin), cepa danesa 1331, vivo atenuado, 30 mg/vial. Después de la reconstitución, 1 dosis (4 viales) contiene 120 mg correspondientes a $1-14 \times 10^8$ UFC.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión intravesical.
Polvo blanco y compacto.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del carcinoma in situ de vejiga de células uroteliales planas primario o recurrente en adultos.
- Tratamiento adyuvante después de la resección transuretral de carcinoma de vejiga de células uroteliales superficial primario o recurrente en adultos con enfermedad de riesgo intermedio o superior.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Vesiculture deben realizarlo profesionales sanitarios con experiencia en la instilación intravesical con BCG.

Vesiculture está destinado a la instilación intravesical después de una reconstitución.

La dosis recomendada es de 4 viales (120 mg en total), correspondientes a $1-14 \times 10^8$ UFC, para todas las indicaciones. El contenido de 4 viales se reconstituye en 50 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes.

Posología

Tratamiento de inducción

El tratamiento con BCG normalmente se inicia al menos 2 semanas después de la resección vesical transuretral (RVTU) o la biopsia y debe repetirse a intervalos semanales durante 6 semanas. El tratamiento no debe comenzar hasta que se hayan curado las lesiones de la mucosa tras la TURB.

Tratamiento de mantenimiento

Se recomienda realizar un tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción. Los pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo de riesgo entre intermedio y alto deben recibir tratamiento de mantenimiento con BCG durante entre 1 y 3 años después de completar los ciclos iniciales de inducción con BCG.

La duración específica depende del perfil de riesgo del paciente, la tolerabilidad al tratamiento y la respuesta terapéutica registrada. Deben seguirse las recomendaciones locales.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vesiculture en niños. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vesiculture se administrará mediante instilación intravesical.

Se inserta un catéter uretral en la vejiga en condiciones asépticas. Se debe utilizar una cantidad suficiente de lubricante para evitar dañar la mucosa urinaria y reducir las molestias para el paciente asociadas al procedimiento. La vejiga debe vaciarse antes de la instilación de BCG y el paciente no debe beber desde 4 horas antes de la instilación hasta 2 horas después de esta. El drenaje completo de la vejiga después del cateterismo reduce el lubricante residual que puede haber alcanzado la vejiga antes de instilar Vesiculture.

La suspensión se instila lentamente en la vejiga vacía por medio del catéter, con cuidado de no forzar el flujo. El catéter se retira una vez que se completa la instilación y se le indica al paciente que retenga la suspensión en la vejiga durante 2 horas, si es posible. Durante este período, la suspensión debe tener suficiente contacto con toda la superficie mucosa de la vejiga. Por lo tanto, no se debe inmovilizar al paciente. Si está postrado en cama, habrá que girar al paciente boca arriba o boca abajo de manera alterna cada 15 minutos. Después de 2 horas, el paciente debe expulsar la suspensión instilada en posición sentada.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Vesiculture no debe utilizarse en pacientes inmunodeprimidos ni en personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, que pueden estar causadas, entre otros, por:
 - Enfermedad concurrente, como infección por VIH, leucemia o linfoma
 - Tratamiento contra el cáncer mediante, por ejemplo, medicamentos citostáticos sistémicos o radiación
 - Otro tratamiento inmunosupresor, como corticosteroides sistémicos
- Vesiculture no debe administrarse a personas con tuberculosis activa. El riesgo de tuberculosis activa debe descartarse mediante una anamnesis adecuada y pruebas diagnósticas de acuerdo con las directrices locales.
- Tratamiento con medicamentos antituberculosos, como isoniazida, rifampicina, estreptomycin y etambutol.
- Embarazo y lactancia.
- Antecedentes de radioterapia de la vejiga.
- Infección aguda del tracto urinario (ver sección 4.4).
- Daños en la uretra o la membrana mucosa de la vejiga que podrían dar lugar a un mayor riesgo de infecciones sistémicas graves (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Vesiculture deben realizarlo médicos con experiencia específica en enfermedades malignas de la vejiga y su tratamiento.

Vesiculture solo se utilizará para la instilación en la vejiga y no debe utilizarse para la administración subcutánea, intradérmica, intramuscular o intravenosa, ni para la vacunación con BCG.

Infecciones/reacciones sistémicas graves por BCG

- Las lesiones de la uretra o la membrana mucosa de la vejiga (p. ej., provocadas por un cateterismo traumático) pueden provocar hematuria macroscópica. El tratamiento con este medicamento está contraindicado en esos casos, ya que puede desarrollarse infección por BCG y sepsis. El tratamiento debe posponerse hasta que las membranas mucosas hayan sanado y se haya resuelto la hematuria.
- Antes de cada instilación, hay que descartar que exista una infección del tracto urinario, ya que la inflamación de las membranas mucosas de la vejiga puede aumentar el riesgo de diseminación hematológica de BCG. Si durante el tratamiento se produce una infección del tracto urinario, se debe suspender el tratamiento hasta obtener un cultivo de orina negativo y haber finalizado un posible tratamiento con antibióticos.
- Se debe vigilar a los pacientes para detectar la presencia de síntomas de infección sistémica por BCG después de cada tratamiento. El riesgo de infección sistémica es mayor en pacientes de edad avanzada y en pacientes con deterioro hepático y renal. Esto debe tenerse en cuenta antes del tratamiento con este medicamento.
- Se han notificado infecciones de implantes y trasplantes después de tratamiento con BCG en pacientes con, por ejemplo, aneurisma o prótesis.

En caso de sospecha de infección sistémica, se debe consultar a un médico especialista en enfermedades infecciosas. La infección por BCG puede ser potencialmente mortal. Para obtener más información, consulte la sección 4.8.

Brote de infección por BCG latente (incluido el diagnóstico tardío)

Se han notificado casos aislados de BCG que persisten en el organismo durante varios años. Estas infecciones latentes por BCG pueden reaparecer años después de la infección inicial y son capaces de provocar neumonía granulomatosa, abscesos, aneurismas infectados e infecciones de implantes, injertos o tejido circundante.

Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de que se produzca una reactivación tardía de la infección latente por BCG y aconsejarles qué hacer si se presentan síntomas, como fiebre y pérdida de peso inexplicable.

Si se sospecha la reactivación de la infección por BCG latente, se debe consultar a un médico especializado en enfermedades infecciosas.

Sensibilidad de la cepa BCG a los antibióticos.

Consulte la sección 4.8.

Precauciones de manipulación

- Vesiculture no debe manipularse en la misma habitación ni por los mismos profesionales sanitarios que preparan medicamentos citostáticos.
- Vesiculture no debe manipularse por parte de personas afectadas por inmunodeficiencias conocidas.
- Si no se aplica un sistema cerrado de transferencia de medicamentos (SCTM) (ver sección 6.6), la reconstitución de la suspensión debe realizarse en condiciones asépticas.
- La autoinoculación de BCG puede ocurrir a través de heridas abiertas, inhalación o ingestión de Vesiculture. No se prevé que la exposición a BCG tenga consecuencias para la salud de personas sanas. Sin embargo, en caso de sospecha de autoinoculación, se recomienda realizar una prueba de Mantoux inmediatamente después de la exposición y después de 6 semanas.
- Se debe evitar el contacto de Vesiculture con la piel o las mucosas. La contaminación puede producir una reacción de hipersensibilidad. Utilice un desinfectante cutáneo adecuado en caso de contaminación de lesiones cutáneas.

Derrame de BCG

El derrame de Vesiculture puede causar contaminación por BCG. Por lo tanto, el producto derramado debe cubrirse con papel humedecido con desinfectante hospitalario o solución de cloramina al 10 % durante al menos 10 minutos. Todos los materiales de desecho deben eliminarse como residuos potencialmente contagiosos.

Higiene general para el paciente

Se recomienda lavarse las manos y la zona genital después de la micción, especialmente después de la primera micción tras la instilación de BCG.

Pruebas de la tuberculina

La instilación de Vesiculture puede sensibilizar a los pacientes a la tuberculina después de entre 6 y 8 semanas, lo que da como resultado una prueba de Mantoux positiva. Por lo tanto, se debe medir la reactividad a la tuberculina antes de administrar este medicamento.

Baja capacidad de la vejiga

El riesgo de contracción de la vejiga puede aumentar en pacientes con baja capacidad de la vejiga.

HLA-B27

En pacientes con tipo de tejido HLA-B27, puede aumentar la probabilidad de aparición de artritis reactiva o síndrome de Reiter.

Pacientes en contacto con personas inmunodeprimidas

Los pacientes tratados con Vesiculture deben evitar el contacto con personas inmunodeprimidas.

Transmisión sexual

Para protegerse contra una posible transmisión de BCG, se debe recomendar al paciente que evite las relaciones sexuales o que utilice un condón durante las relaciones sexuales durante la primera semana después del tratamiento.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vesiculture es sensible a la mayoría de los antibióticos, en particular a los medicamentos antituberculosos de uso sistemático, como la estreptomina, el ácido paraaminosalicílico, la isoniazida, la rifampicina y el etambutol. Por lo tanto, la actividad antitumoral de este medicamento puede verse influida por el tratamiento simultáneo con antibióticos. Si el paciente está en tratamiento con antibióticos, la instilación intravesical con Vesiculture debe aplazarse hasta que se complete el tratamiento con dichos antibióticos (ver también sección 4.3).

Los inmunosupresores, los depresores de médula ósea o la radioterapia pueden afectar a la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, también al efecto terapéutico de este medicamento. Por lo tanto, este tipo de medicación y tratamiento no deben aplicarse durante el tratamiento con Vesiculture.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Vesiculture está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Vesiculture está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No señalados.

Las reacciones adversas a este medicamento pueden influir de manera leve o moderada en la capacidad para conducir y usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al tratamiento intravesical con Vesiculture, que pueden ser locales y sistémicas, son en general frecuentes, pero a menudo leves y transitorias. La toxicidad y los efectos secundarios parecen estar directamente relacionados con el número acumulado de unidades formadoras de colonias administradas durante el tratamiento. Aproximadamente el 90 % de los pacientes desarrollan cistitis y reacciones inflamatorias, que derivan en polaquiuria y disuria. Estas reacciones probablemente estén relacionadas con la actividad antitumoral de BCG. En la mayoría de los casos, estos síntomas desaparecen durante los dos días posteriores a la instilación y no requieren tratamiento. Durante el tratamiento de mantenimiento con BCG, los síntomas de cistitis pueden ser más pronunciados y prolongados. Los episodios de síntomas graves pueden tratarse con 300 mg al día de isoniazida y analgésicos hasta que remitan los síntomas.

Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) incluyen malestar general, fiebre de baja a moderada o síntomas de tipo gripal (fiebre, rigidez, malestar y dolor muscular). Dichos síntomas generalmente aparecen dentro de las 4 horas posteriores a la instilación y duran de 24 a 48 horas. La fiebre superior a 39 °C suele desaparecer en 24-48 horas cuando el paciente recibe tratamiento con antipiréticos y líquidos. A menudo, resulta difícil diferenciar las reacciones febriles sin complicaciones de los síntomas tempranos de una infección sistémica por BCG, en la que está indicado el tratamiento antituberculoso. Una fiebre superior a 39 °C que no desaparece en 12 horas a pesar del tratamiento antipirético podría indicar una infección sistémica por BCG, que requiere diagnóstico y tratamiento clínicos.

Tabla con lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas más abajo se basan en datos de ensayos clínicos realizados en adultos y en informes espontáneos, y se clasifican según la categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA. Se han observado las siguientes reacciones adversas clasificadas por sistema y órgano según la clasificación MedDRA. Las frecuencias a continuación se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Polaquiuria, hematuria macroscópica, disuria, micción urgente
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Inflamación de las membranas mucosas de la vejiga
	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Obstrucción uretral temporal
	Muy raras ($< 1/10000$)	Contracción de la vejiga
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Erupción cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Artritis/artralgia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Cistitis
	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Orquitis
	Muy raras ($< 1/10000$)	Infecciones sistémicas por BCG
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Náuseas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Síntomas de tipo gripal (subfebril, malestar y dolor muscular)
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Fiebre > 39 °C
<i>Trastornos del aparato</i>	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Prostatitis granulomatosa

reproductor y de la mama		
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Epididimitis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las infecciones sistémicas por BCG pueden ser causadas por cateterismo traumático, perforación vesicourinaria, sobredosis o instilación prematura de BCG después de una resección transuretral extensa del carcinoma de células uroteliales. La infección sistémica por BCG puede manifestarse como neumonitis, hepatitis, citopenia, vasculitis, aneurisma infeccioso o sepsis tras un período de fiebre y malestar. También se ha observado infección por BCG en implantes y tejido circundante. Los pacientes con síntomas de infección sistémica por BCG deben recibir tratamiento con medicamentos antituberculosos de acuerdo con las directrices aplicables para el tratamiento de las infecciones tuberculosas (ver *Sensibilidad de la cepa BCG a los antibióticos*). En esos casos, está contraindicado continuar con el tratamiento con Vesiculture.

Las infecciones sistémicas pueden producirse meses o años después de la última dosis, y se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico si aparecen síntomas como fiebre inexplicable o pérdida de peso.

Siempre se debe buscar ayuda especializada sobre el tratamiento adecuado en el caso de infecciones sistémicas o infecciones locales persistentes como resultado del tratamiento con Vesiculture.

Sensibilidad de la cepa BCG a los antibióticos:

No existe una definición oficial relativa a la sensibilidad de la cepa danesa 1331 de BCG a los medicamentos antituberculosos. En consecuencia, se utiliza la definición de *Mycobacterium tuberculosis*. La *concentración mínima inhibitoria* (CMI) de isoniazida frente a la cepa danesa 1331 de BCG es de 0,4 mg/l, según lo determinado por Bactec 460 y Bactec MGIT. No se ha establecido si *M. bovis* BCG puede clasificarse como sensible, con sensibilidad intermedia o resistente a la isoniazida, con una CMI de 0,4 mg/l, según los criterios de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, se puede considerar que la cepa tiene una sensibilidad intermedia a la isoniazida. La cepa es completamente sensible a la estreptomina, la rifampicina y el etambutol.

La cepa danesa 1331 de BCG es resistente a la pirazinamida.

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: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

El riesgo de infección por BCG puede aumentar en caso de sobredosis. En ese caso, hay que observar al paciente para detectar síntomas de infección sistémica por BCG y, si es necesario, tratarlo con medicamentos antituberculosos (ver sección 4.8).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunoestimulantes, vacuna BCG, código ATC: L03AX03

Mecanismo de acción

En general, se cree que una vía inmunológica no específica con diversos mecanismos inmunológicos está asociada a la inmunoterapia con BCG. El tratamiento con BCG como inmunoterapia da como resultado un mayor número de linfocitos, macrófagos y citocinas en el epitelio de la vejiga, que se ha demostrado que desempeñan un papel importante en el efecto antitumoral de la inmunoterapia con BCG. Se cree que una respuesta inflamatoria en la pared de la vejiga es un requisito previo para el éxito del tratamiento con BCG.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado clínicamente que la inmunoterapia con Vesiculture reduce la recurrencia del cáncer de vejiga superficial.

Vesiculture se ha usado para el tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasivo desde la década de 1980. Los datos que apoyan la eficacia de este medicamento se basan en revisiones sistemáticas y metanálisis de documentación donde se describen la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia con BCG para varias cepas, incluida la cepa danesa 1331. Estos análisis han demostrado la eficacia clínica de diferentes cepas de BCG con respecto al placebo o a la ausencia de tratamiento tras la resección transuretral de tumor vesical y han mostrado que la instilación intravesical de BCG previene la recurrencia del tumor en el cáncer de vejiga no músculo invasivo. También han demostrado que los pacientes tratados con BCG intravesical, en especial cuando se añade un plan de mantenimiento al tratamiento de inducción inicial, presentan una supervivencia sin recurrencia superior, así como unas tasas de supervivencia sin progresión más elevadas en comparación con pacientes tratados con quimioterapia. La eficacia de la cepa danesa 1331 se ha investigado y demostrado en siete ensayos clínicos, entre los que se incluye un ensayo de fase III aleatorizado y controlado que compara Vesiculture con la mitomicina C. Este estudio abierto aleatorizó 261 pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo en una relación 1:1 para recibir Vesiculture 120 mg o mitomicina C 40 mg intravesical. Ambos tratamientos se administraron con periodicidad semanal durante seis semanas y luego cada mes durante un año, y cada tres meses durante un año más (dos años en total).

Los criterios de idoneidad incluían tumores Ta/T1 (estadio II de la OMS) con ≥ 3 recurrencias, tumores T1 (estadio III de la OMS), displasia primaria o secundaria (estadio II de la OMS) o carcinoma in situ primario o secundario (estadio III de la OMS). Consulte las tablas de eficacia 1 y 2 para ver los resultados.

Tabla 1: Período sin recurrencia para pacientes tratados con Vesiculture o mitomicina C 40 mg

	Vesiculture	Mitomicina C 40 mg
	N = 125	N = 125
Supervivencia sin recurrencia (mediana de seguimiento: 39 meses)	62 (49 %) pacientes	43 (34 %) pacientes
Supervivencia sin recurrencia (mediana de seguimiento: 63 meses)	58 (46 %) pacientes	43 (34 %) pacientes

Tabla 2: Recurrencias para pacientes tratados con Vesiculture o mitomicina C 40 mg después de una mediana de seguimiento de 63 meses

	Vesiculture		Mitomicina C 40 mg	
	N = 125		N = 125	
Recurrencia	67 (54 %) pacientes		82 (66 %) pacientes	
Cáncer papilar frente a no papilar	Ta/T1	Cis+Dis	Ta/T1	Cis+Dis
	N = 84	N = 41	N = 83	N = 42
Recurrencia	49 (58 %) pacientes	18 (44 %) pacientes	55 (66 %) pacientes	27 (64 %) pacientes

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se dispone de datos relevantes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glutamato monosódico.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Producto reconstituido para uso intravesicular: 4 horas.

Se ha demostrado estabilidad en uso durante 4 horas a temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$), protegido de la luz solar directa/difusa. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente después de la reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

Vial ámbar de 4 ml (vidrio de tipo I de Farmacopea Europea) con tapón de caucho de bromobutilo tratado con aceite de silicona y aluminio recubierto con una cápsula de cierre de plástico. Cada vial contiene 30 mg de polvo.

Tamaño del envase: 4 x 30 mg.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Vesiculture debe disolverse en una solución inyectable estéril de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes, antes de su uso y no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vesiculture contiene micobacterias vivas atenuadas y se debe prestar la atención adecuada para evitar la transmisión bacteriana. La reconstitución debe realizarse en condiciones asépticas.

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.

Instrucciones para la preparación del producto reconstituido

Para la instilación intravesical, se resuspenden 4 viales de Vesiculture en 50 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes, de la siguiente manera:

1. Con una jeringa estéril, transfiera aproximadamente 2-3 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes, a cada uno de los 4 viales. Si se utilizan hisopos con alcohol para desinfectar el tapón de caucho, la superficie del tapón debe estar completamente seca antes de penetrarlo con la jeringa.
2. Resuspenda el contenido de cada vial invirtiéndolo con cuidado varias veces y luego gírelo suavemente.
NO agite.
3. Transfiera el contenido de los 4 viales a una sola jeringa de 50 ml.
4. Extraiga con la jeringa solución inyectable adicional estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes, hasta alcanzar un volumen total de 50 ml.

La suspensión en la jeringa de 50 ml debe ser homogénea y estar ligeramente turbia. El producto debe utilizarse lo antes posible después de su reconstitución y dentro de un período de 4 horas. Evite la exposición innecesaria a la luz.

En el momento de la administración, la suspensión debe agitarse suavemente para homogeneizarla.

Se puede considerar la posibilidad de emplear un sistema cerrado de transferencia de medicamentos (SCTM) al reconstituir y transferir Vesiculture al equipo de instilación. Consulte las instrucciones de uso proporcionadas con el SCTM para obtener una descripción completa de la reconstitución del producto mediante el SCTM.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AJ Vaccines A/S
Artillerivej 5
2300 Copenhagen S
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.003

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

Febrero 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025