

INSTRUCTIONS AND DOSAGE SCHEDULE FOR ALLERGENIC EXTRACTS HYMENOPTERA VENOM PRODUCTS

(Honey Bee, Yellow Jacket, Yellow Hornet, White-Faced Hornet, Wasp, and Mixed Vespid)

VENOMIL®



HollisterStier
Allergy

Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, WA 99207
hsallergy.com

U.S. License No. 1272

Printed in U.S.A.

355205-H05

WARNINGS

This product is intended for use only by licensed medical personnel experienced in administering allergenic extracts and trained to provide immediate emergency treatment in the event of a life-threatening reaction. Hymenoptera Venom products are prescribed by and intended for use under the guidance and supervision of a physician and/or other prescribing practitioner.

Hymenoptera Venom extracts may potentially elicit a severe life-threatening systemic reaction, rarely resulting in death.¹ Therefore, emergency measures and personnel trained in their use must be available immediately in the event of such a reaction. Patients should be instructed to recognize adverse reaction symptoms, observed in the office for at least 30 minutes after skin testing or treatment, and cautioned to contact the physician's office if symptoms occur. See ADVERSE REACTION, Section 4, of this instruction for information regarding adverse event reporting.

All patients should have available an Emergency Anaphylaxis Kit containing epinephrine and be instructed in its use for emergency treatment of possible systemic reactions occurring at times after the patient has departed the testing or treatment premises.

Patients with cardiovascular diseases and/or pulmonary diseases such as symptomatic unstable, steroid-dependent asthma, and/or those who are receiving cardiovascular drugs such as beta blockers, may be at higher risk for severe adverse reactions. These patients may also be more refractory to the normal allergy treatment regimen. Patients should be treated only if the benefit of treatment outweighs the risks.¹

Patients on beta blockers may be more reactive to allergens given for testing or treatment and may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat allergic reactions.²

Immunotherapy for insect sting allergy should be given to those patients who have experienced significant systemic reactions (for detailed description of symptoms see INDICATIONS AND USAGE AND ADVERSE REACTIONS) from insect stings and who demonstrate hypersensitivity by skin testing with these products. The only approved method for diagnosing insect sting allergic patients for immunization is by skin testing.

This product must never be injected intravenously.

Refer also to CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS AND OVERDOSAGE for further discussion.

DESCRIPTION

Hymenoptera Venom Products available are sterile freeze-dried venom of Honey Bee (*Apis mellifera*) and venom protein of Yellow Jacket (*Vespa sp.*), Yellow Hornet (*Dolichovespula arenaria*), White-Faced Hornet (*Dolichovespula maculata*) and Wasp (*Polistes sp.*). Mixed Vespid venom protein (Yellow Jacket, Yellow Hornet and White-Faced Hornet) is also available.

The reconstituted single venom products are intended for subcutaneous injection for immunotherapy and percutaneous use for diagnosis. The Mixed Vespid venom protein is for immunotherapy only, not for diagnosis. Diagnosis should be based on individual venoms.

Because of the difficulty in collecting all species of Yellow Jacket and Wasp, the venom raw materials for these two insects may vary in species composition from lot to lot. A listing of the exact species content for any particular lot of Yellow Jacket or Wasp venom protein may be obtained by calling Customer Technical Services at Jubilant HollisterStier, 1-800-495-7437.

Final containers of sterile freeze-dried venom products are sealed under vacuum. This will result in the diluting fluid being forcibly drawn into the sealed vial when the syringe needle penetrates the seal during reconstitution. See PRECAUTIONS.

Venom or venom protein is supplied in 2 mL diagnostic vials and in 2 mL vials for treatment maintenance. The chart below lists for each vial size the content of lyophilized venom or venom protein and reconstituted product, (mannitol and venom concentrations). Trace amounts of sodium chloride, potassium chloride, acetic acid and beta-alanine, as well as the constituents of the reconstituting fluid, will also be present.

	Vial Size	µg Venom or Venom Protein	Reconstitution	mg/mL Mannitol	Venom Concentration
Single Venom	2 mL	120	1.2 mL	7.7 mg/mL	100 µg/mL
Mixed Vespid	2 mL	360	1.2 mL	23.1 mg/mL	300 µg/mL

See product configuration in DOSAGE AND ADMINISTRATION Section.

Maintenance sterile freeze-dried products can be reconstituted in Sterile Albumin Saline with Phenol (which contains 0.9% NaCl, 0.4% phenol and 0.03% Human Serum Albumin) to a concentration of 100 µg/mL (300 µg/mL for Mixed Vespid venom protein). The diagnostic product should be reconstituted only with Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%). See DOSAGE AND ADMINISTRATION for details of dilutions for diagnosis and treatment.

Space is provided on the container label to record the date (month, day, year) venom is reconstituted. Refer to dating period shown under PRECAUTIONS. At the time of reconstitution, write the calculated reconstituted product expiration date (month, day, year) on the vial label in the space provided.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Diagnosis

Diluted solutions of stinging insect venom injected intradermally will produce wheal and erythema reactions in patients who have significant IgE-mediated, Type I immediate hypersensitivity to stings of these insects.

Treatment

Repeated injections of increasing doses of insect venom extracts have been shown to ameliorate the intensity of allergic symptoms upon subsequent insect stings.^{3,4}

The mechanism by which hyposensitization is achieved is not known completely. IgG antibodies (blocking antibodies) appear in the serum of patients treated with injected venom. No direct relationship has been identified between the level of blocking antibody (or the ratio of blocking antibody to IgE antibody directed to the same venom antigens) and

the degree of hyposensitization. However, patients who show protection from symptoms after stings have been found to have significant levels of specific blocking antibody.^{3,4}

Initially, after a period of immunotherapy with specific venom antigens, levels of IgE antibody may increase.⁴ However, from studies carried out with other venom preparations, these levels are reported to decline after a time.² After maintenance level has been reached and maintained, symptoms after stings have been shown to decrease considerably.^{3,4} It is not known if skin-sensitizing antibody can be eradicated or if the patient can be entirely cured, nor is it known how long immunotherapy must be continued.

In a clinical study with Jubilant HollisterStier venom products, injections (using the Suggested Dose Schedule under DOSAGE AND ADMINISTRATION) were given once per week at one study center, and two or more per week at another center.¹ (For further discussion, see below). It must be considered important to achieve the 100 µg per venom maintenance dose (the maintenance dose for Mixed Vespid venom protein is 300 µg), since there are no data on effectiveness of maintenance levels below 100 µg per venom.

In the clinical trial, 97% of patients at the maintenance dosage (100 µg per venom) showed no systemic reaction following an insect sting challenge.¹ The remaining 3% had a milder reaction than noted prior to treatment. The patients in this study reached maintenance (100 µg per venom) usually within 2¹/₂ - 3¹/₄ months after beginning therapy.¹ Whether efficacy of therapy is influenced by the time required to reach maintenance has not yet been determined.

Large local reactions occurred in approximately 60% of the patients given immunotherapy. Some form of systemic response occurred, often repeatedly, in one-third of the patients treated in the clinical trial.⁴ Only one systemic response occurred on the first dose given. The rest occurred at various times in the course of immunotherapy. Some systemic manifestations may have occurred because of the patient's apprehension, and did not require treatment. Approximately one-fourth of the patients experiencing systemic responses were given some form of specific therapy (epinephrine, theophylline, or metoprolol), some on several occasions.⁴

In deciding the criteria for proceeding from dose to dose of the Suggested Dose Schedule (see DOSAGE AND ADMINISTRATION), the results of the clinical study¹ should be considered. A study center "X" reporting the least number of systemic reactions during pre-maintenance treatment held the dose constant in most of the cases where significant local reactions occurred. With the systemic reactions reported, this center held the dose the same in approximately 80% of the incidences. The treatment injections were given at this center usually once per week, and if a patient missed an appointment, the next dose was often the same as the preceding dose (depending on the previous reactivity of the patient). Patients treated at this center reached maintenance in an average of 17-19 visits.

Another study center "B", reporting a higher incidence of systemic reactions, was more regimented in following the Suggested Dose Schedule. This center reduced or held the dose the same in less than 10% of the cases reporting significant local reactions. With the systemic reactions reported, this center held the dose the same or reduced the dosage in approximately 20% of the cases. At this center, more than one injection per week was given at the outset as circumstances and sensitivity allowed. Patients treated at this center reached maintenance in an average of 14 visits.

Following the achievement of maintenance level (100 µg per venom), approximately 80% or more patients were given a second maintenance injection at a 1-week interval. The third maintenance injection was usually (in approximately 60% of the patients) at a 2-week interval. The next injection was usually within 3 weeks, and thereafter, the patients were injected for ongoing maintenance at approximately monthly intervals.⁴

INDICATIONS AND USAGE

Insect stings may induce a wide range of allergic symptoms in sensitive patients. A normal sting response is initial burning or stinging pain that may be intense and last several minutes to an hour or more. There is usually some local swelling coming on immediately and persisting for several days. The location of the sting has considerable influence on the intensity of the pain and extent of swelling. Stings on the fingers or feet produce much pain, but less swelling; whereas a sting on the head or face produces extensive swelling with variable pain.

Local reactions coming on rapidly and larger than the usual local reaction, particularly if the swelling spans both adjacent joints on the extremities, can indicate hypersensitivity. Systemic symptoms come on shortly after the sting, often within seconds to minutes. Symptoms may range from generalized flushing, itching, redness, diffuse swelling of the skin or urticarial wheals, abdominal cramps, nausea, vomiting, or incontinence of urine or stool, to faintness, blurring or loss of vision, unconsciousness, seizures, respiratory or cardiac arrest, or death. Later reactions may consist of fever, achiness, malaise, joint swelling, urticaria or other signs of vascular damage typical of serum sickness, a Type III reaction. Typical delayed Type IV reactions may also occur.⁴

Rarely, other types of severe reactions to insect stings have been reported.⁴ These include serum sickness, hematologic abnormalities, and neurological disorders commencing some time after a sting, and not associated with anaphylactoid reactions. These patients are not candidates for immunotherapy using insect venoms.

(1) Diagnosis

Skin testing with insect venoms is useful to demonstrate the presence of IgE antibodies which account for the patient's symptoms.³ Patients are seldom able to identify the insect which stung them, so skin testing is used to determine the insect culprit. Dilutions of these venom products will help judge the sensitivity of the patient and whether the patient should be treated.⁷

It is not absolutely known what levels (micrograms) of venom, that elicit positive skin tests, are diagnostic of clinical sensitivity. However, patients with a history of reactions (any of three types: generalized urticaria or angioedema; respiratory difficulty due either to laryngeal edema or to bronchospasm; or vascular collapse, with or without loss of consciousness) to previous stings and a positive skin test to a venom intradermal injection of approximately 1 µg/mL had about a 60% chance of reacting again when stung by the same insect. These patients should receive venom immunotherapy.³

Patients with a history of reaction (any of the three reaction types described above) to previous stings, but who did not demonstrate a positive skin test reaction to venom, were considered in a previous study not to be clinically sensitive, and were not treated.² We cannot recommend treatment for such patients.

Another study demonstrated false positive reactions when skin testing with venom concentrations of 10 µg/mL and 100 µg/mL was carried out.⁴ Thus there can be a nonspecific skin test reaction potentially due to the pharmacological action of the venom at higher concentrations.

The best statement that can be made, at present, is that patients with significant positive history (reactions of the three types described above) following an insect sting, and who do react with a positive skin test to a venom concentration of 1 µg/mL or less, are recommended for treatment. Patients who have the history described above, but who do not react to a 1 µg/mL intradermal venom skin test, cannot be recommended for treatment. At present, the data does not exist, to determine whether a patient who might react to a higher concentration, e.g., 2-10 µg/mL, is at risk from a subsequent sting or not. Since it is not known if sting-sensitive patients who subsequently lose their IgE anti-venom antibody can be resensitized by further stings, it is advisable to retest these patients after any subsequent stings.² However, since the level of venom-specific IgE may fall to low levels briefly after a sting, patients should not be re-tested until 2 to 4 weeks after any sting.

(2) Treatment

Immunotherapy is indicated for those patients diagnosed as sensitive (see Diagnosis above) and is accomplished by using graduated dilutions of the appropriate insect venom or venoms to control the severity of the patient's symptoms from subsequent stings.

Increasing doses of venom are given at intervals, dependent on the patient's ability to tolerate the venoms, until a maintenance dosage (100 µg per venom is recommended – 300 µg in the case of the Mixed Vespid venom protein) is reached and maintained.

Venom sensitivity differs for individual patients, thus it is not possible to provide a dosage schedule that is universally suited to all patients. The dosage schedule shown under DOSAGE AND ADMINISTRATION is a summary of the schedule used in clinical trials of our product and found suitable for the majority of patients.

In highly sensitive patients, the physician may be required to use a modified dose schedule, based on the patient's sensitivity to and tolerance of the injections. Lower initial doses and smaller dosage increments than shown under DOSAGE AND ADMINISTRATION may be necessary.

CONTRAINDICATIONS

There are no known absolute contraindications to immunotherapy using Hymenoptera Venom Products. See also PRECAUTIONS AND WARNINGS.

Patients showing negative intradermal skin tests to specific venoms at 1 µg/mL are not recommended for venom treatment.

Any injections, including immunotherapy, should be avoided in patients with a bleeding tendency.

Patients with cardiovascular diseases and/or pulmonary diseases such as symptomatic unstable, steroid-dependent asthma, and/or those who are receiving cardiovascular drugs such as beta blockers, may be at higher risk for severe adverse reactions. These patients may also be more refractory to the normal allergy treatment regimen. Patients should be treated only if the benefit of treatment outweighs the risks.¹

Patients on beta blockers may be more reactive to allergens given for testing or treatment and may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat systemic reactions.²

Since there are differences of opinion concerning the possibility of routine immunizations exacerbating autoimmune diseases, immunotherapy should be given cautiously to patients with other immunologic diseases and only if the risk from insect stings is greater than the risk of exacerbating the underlying disorder.

WARNINGS

See WARNINGS box at the beginning of this Instruction Sheet. See also PRECAUTIONS.

Venom extract must be temporarily withheld from patients or the dose adjusted downward if any of the following conditions exist: (1) severe symptoms of rhinitis and/or asthma; (2) infection or flu accompanied by fever; (3) any evidence of an excessively large local or any generalized reaction during the initial stages of immunotherapy, or during maintenance therapy; and/or (4) insect sting prior to a scheduled injection. Do not administer venom injections during a period of symptoms following an insect sting or on the day the patient received an insect sting, since this could result in an allergen load that exceeds the patient's tolerance.

THE CONCENTRATE MUST NOT BE INJECTED AT ANY TIME UNLESS TOLERANCE HAS BEEN ESTABLISHED. DILUTE CONCENTRATED EXTRACTS WITH STERILE ALBUMIN SALINE WITH PHENOL (0.4%) FOR SKIN TESTING AND IMMUNOTHERAPY.

INJECTIONS MUST NEVER BE GIVEN INTRAVENOUSLY. Subcutaneous injection is recommended. Intracutaneous or intramuscular injections may produce large local reactions or be excessively painful. AFTER INSERTING NEEDLE SUBCUTANEOUSLY, BUT BEFORE INJECTING, ALWAYS WITHDRAW THE PLUNGER SLIGHTLY. IF BLOOD APPEARS IN THE SYRINGE, CHANGE NEEDLE AND GIVE THE INJECTION IN ANOTHER SITE.

Patients with hypersensitivity to insect venom who undergo desensitization treatment while under concomitant therapy with ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors, may have an increased risk of life-threatening anaphylactic reactions.⁹ Patients without insect venom hypersensitivity, who take ACE inhibitors, and are stung by insects such as bee or wasp can show such reactions as well.¹⁰

Two patients undergoing desensitization treatment with Hymenoptera Venom while receiving ACE inhibitors sustained life-threatening anaphylactoid reactions. In the same patients, these reactions were avoided when ACE inhibitors were temporarily withheld, but they reappeared upon inadvertent rechallenge.¹¹

IF CHANGING TO A DIFFERENT LOT OR A FRESHLY RECONSTITUTED VIAL OF VENOM EXTRACT: All extracts lose potency over time, and a fresh extract could have an effective potency that is substantially greater than that of the old extract. The first dose from the new vial should not exceed 50% of the previous dose.

IF THE VENOM EXTRACT PREVIOUSLY USED WAS FROM ANOTHER MANUFACTURER: Since manufacturing processes and sources of raw materials differ among manufacturers, the interchangeability of extracts from different manufacturers cannot be insured. The starting dose of the venom extract therefore should be greatly decreased even though the extract is the same formula and dilution. In general, a dose reduction to 50% of the previous product dose should be adequate, but each situation must be evaluated separately considering the patient's history of sensitivity, tolerance of previous injections, and other factors. If the patient tolerates a 50% decrease, the next dose could be raised to the previous dose amount. If the decrease is greater than 50%, the next dose would need to be determined by the allergist, depending on the situation. Dose intervals should not exceed one week when rebuilding dose. See DOSAGE AND ADMINISTRATION.

IF A PROLONGED PERIOD OF TIME HAS ELAPSED SINCE THE LAST INJECTION: Patients may lose tolerance for allergen injections during prolonged periods between doses. The duration of tolerance is an individual characteristic and varies from patient to patient. In general, the longer the lapse in the injection schedule, the greater dose reduction required. If the interval since last dose is over four weeks, perform skin tests to determine starting dose. See DOSAGE AND ADMINISTRATION.

IF THE PREVIOUS EXTRACT WAS OUTDATED: The dating period for allergenic extracts indicates the time that they can be expected to remain potent under refrigerated storage conditions (2° - 8° C). During the storage of extracts, even under ideal conditions, some loss of potency occurs. For this reason, extracts should not be used beyond their expiration date. If a patient has been receiving injections of an outdated extract, she may experience excessive local or systemic reactions when changed to a new, and possibly more potent extract. In general, the longer the material has been outdated, the greater the dose reduction necessary when starting the fresh extract.

Proper selection of the dose and careful injection should prevent most systemic reactions. It must be remembered, however, that allergenic extracts are highly potent in sensitive individuals and that systemic reactions of varying degrees of severity may occur, ranging from mild to life-threatening anaphylaxis, or even death, as described under INDICATIONS AND USAGE AND ADVERSE REACTIONS. Patients should be informed of this, and the warnings and precautions should be discussed prior to immunotherapy. See PRECAUTIONS below. Systemic reactions should be treated as indicated in ADVERSE REACTIONS.

PRECAUTIONS

(1) General

The presence of asthmatic signs and symptoms appear to be an indicator for severe reactions following allergy injections. An assessment of airway obstruction either by measurement of peak flow or an alternate procedure may provide a useful indicator as to the advisability of administering an allergy injection.^{1,12-14} Concentrated extracts must not be injected unless tolerance has been established.

Diluting fluid should be forcibly drawn into the sealed vial when the syringe needle penetrates the seal during reconstitution. Failure of this to occur for a particular vial indicates possible loss of vacuum. Vials without vacuum should be returned to the manufacturer.

Record date of reconstitution and expiration date of reconstituted product in the space provided on the product label. Date of expiration after reconstitution must not exceed the Final Expiration Date indicated on the container label. (See table below for expiration dates, including dilutions).

Store freeze-dried and reconstituted venom product, stock solutions and venom dilutions constantly at 2° - 8° C.

Venom Concentration	Recommended Diluent	Expiration Date*
100 µg/mL	Albumin Saline with Phenol (0.4%)	6 months
10 µg/mL	Albumin Saline with Phenol (0.4%)	1 month
1 µg/mL	Albumin Saline with Phenol (0.4%)	1 month
0.1 µg/mL	Albumin Saline with Phenol (0.4%)	14 days
Less than 0.1 µg/mL	Albumin Saline with Phenol (0.4%)	Prepare fresh daily

*But not to exceed Final Expiration Date indicated on the container label.

Sterile solutions, vials, syringes, etc., should be used and aseptic precautions observed in making dilutions.

To avoid cross-contamination, do not use the same needle to withdraw materials from vials of more than one extract, or extract followed by diluent.

A sterile tuberculin syringe, with a needle at least 5/8" long and graduated in 0.01 mL units, should be used to measure carefully each dose from the appropriate dilution. Aseptic techniques should always be employed when injections are being administered.

A separate sterile syringe should be used for each patient to prevent transmission of hepatitis and other infectious agents from one person to another.

Patient reactions to previous injections should be reviewed before each new injection so that dose can be adjusted accordingly. See ADVERSE REACTIONS and WARNINGS.

Rarely, a patient is encountered who develops systemic reactions to minute doses of allergen and does not demonstrate increasing tolerance to injections after several months of treatment. It is suggested that if systemic reactions or excessive local responses occur persistently at very small doses, efforts at immunotherapy should be stopped.

PATIENTS SHOULD BE OBSERVED IN THE OFFICE FOR AT LEAST 30 MINUTES AFTER SKIN TESTING AND AFTER EACH TREATMENT INJECTION. Most severe reactions will occur within this time period, and rapid treatment measures should be instituted. See ADVERSE REACTIONS for such treatment measures.

(2) Information for Patients

Patients should be instructed in the recognition of adverse reactions to immunotherapy, and in particular, to the symptoms of shock. (See WARNINGS box at the beginning of this Instruction Sheet). Patients should be made to understand the importance of a 30 minute observation period following skin testing or therapeutic injections, and be cautioned to return to the office promptly if symptoms occur after leaving. Patients should be instructed in the use of, and have available, an Emergency Anaphylaxis Kit for self-administration of epinephrine. Patients must be instructed to report any insect stings that have occurred, since a venom injection should not be given on the same day as the sting, nor during a time when the patient is still experiencing symptoms from the sting.

(3) Drug Interactions

Patients with cardiovascular diseases and/or pulmonary diseases such as symptomatic, unstable, steroid-dependent asthma, and/or those who are receiving cardiovascular drugs such as beta blockers, may be at higher risk for severe adverse reactions. These patients may also be more refractory to the normal allergy treatment regimen. Patients should be treated only if the benefit of treatment outweighs the risks.¹ Patients on beta blockers may be more reactive to allergens given for testing or treatment and may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat allergic reactions.²

See WARNINGS section regarding concurrent treatment with ACE inhibitors.

Certain medications may lessen the skin test wheal and erythema responses elicited by allergens and histamine for varying time periods. Conventional antihistamines should be discontinued at least 5 days before skin testing. Long acting antihistamines should be discontinued for at least 3 weeks prior to skin testing.¹⁶ Topical steroids should be discontinued at the skin test site for at least 2-3 weeks before skin testing.¹⁷⁻¹⁹ Tricyclic antidepressants such as doxepin, should be withheld for at least 7 days before skin testing.¹⁶ Topical local anesthetics may suppress the flare responses and should be avoided on skin test sites.²⁰

When using other drugs in patients receiving allergenic extracts, always consult the product labeling of the other drugs to determine any possible interaction with use of allergenic extracts, and specifically with stinging insect (Hymenoptera) venom extracts.

(4) Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals have not been conducted with allergenic extracts to determine their potential for carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility.

(5) Pregnancy^{2,21}

Animal reproduction studies have not been conducted with Hymenoptera Venom Products. It is also not known whether Hymenoptera Venom Products can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Hymenoptera Venom Products should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

On the basis of histamine's known ability to contract uterine muscle, theoretically, a systemic reaction, whether occurring from insect sting or from venom skin testing or treatment dose, should be avoided. Therefore, the physician must carefully consider the benefit-to-risk ratio, to both patient and fetus, of continuing venom immunotherapy during pregnancy, or performing venom skin testing, and especially of initiating a venom immunotherapy program where there is a possibility that the patient may not be able to reach the recommended maintenance dose without significant risk of a systemic reaction.

(6) Nursing Mothers

There are no current studies on secretion of the allergenic extract components in human milk or effect on the nursing infant. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when allergenic extracts are administered to a nursing woman.

(7) Pediatric Use

Since dosage for the pediatric population is the same as for adults, the larger volumes of solution may produce excessive discomfort. Therefore, in order to achieve the total dose required, the volume of the dose may need to be divided into more than one injection per visit. A study done in children ages 4 to 17 showed no special problems with venom immunotherapy in this population.²²

(8) Geriatric Use

The reactions from immunotherapy can be expected to be the same in elderly patients as in younger ones. Elderly patients may be more likely to be on medication that could block the effect of epinephrine which could be used to treat serious reactions, or they could be more sensitive to the cardiovascular side effect of epinephrine because of pre-existing cardiovascular disease.²³

ADVERSE REACTIONS

Physicians administering Hymenoptera Venom testing or treatment materials should be experienced in the detection of severe systemic reactions (see WARNINGS box at the beginning of this Instruction Sheet).

(1) Local Reactions

Some erythema, swelling or pruritis at the site of injection are common, the extent varying with the patient. Excessively large, painful or persistent local reactions can occur from skin tests or immunotherapy. Frequent application of cold, wet dressings to the area and/or the use of oral antihistamines will ameliorate the discomfort. Reactions usually subside in 24-36 hours. Large local reactions occurred in approximately 60% of the patients given immunotherapy in a clinical study. None of the local reactions required specific treatment; however, subsequent injections in many instances were held to the previous dose or a reduced dose. Some patients had repeated large local reactions that slowed the increase in the immunotherapy dose.⁴

See CLINICAL PHARMACOLOGY AND DOSAGE AND ADMINISTRATION Sections.

A mild burning immediately after the injection is to be expected. This usually leaves in 10 to 20 seconds. See also WARNINGS and PRECAUTIONS regarding proper method and route of injection.

(2) Systemic Reactions

Most severe systemic reactions will begin within a 30 minute time period, but systemic reactions may occur at any time after skin tests or immunotherapy. Symptoms may range from mild to life-threatening from anaphylaxis as described under INDICATIONS AND USAGE.

With careful attention to dosage and administration, severe systemic reactions occur infrequently, but it cannot be overemphasized that in sensitive individuals, any injection could result in anaphylactic shock. Therefore, it is imperative that physicians administering allergenic extracts understand and be prepared for the treatment of severe reactions. See CLINICAL PHARMACOLOGY for clinical incidence of systemic reactions and course of action following these reactions.

If a systemic or anaphylactic reaction does occur, inject 1:1000 epinephrine-hydrochloride intramuscularly or subcutaneously.

EPINEPHRINE DOSAGE

ADULT: 0.3 to 0.5 mL should be injected. Repeat in 5 to 10 minutes if necessary.

PEDIATRIC: The usual initial dose is 0.01 mg (mL) per kg body weight or 0.3 mg (mL) per square meter of body surface area. Suggested dosage for infants to 2 years of age is 0.05 mL to 0.1 mL; for children 2 to 6 years, 0.15 mL; and children 6 to 12 years, 0.2 mL. Single pediatric doses should not exceed 0.3 mg (mL). Doses may be repeated as frequently as every 20 minutes, depending on the severity of the condition and the response of the patient.

After administration of epinephrine, profound shock or vasomotor collapse should be treated with intravenous fluids, and possibly vasoactive drugs. Airway patency should be insured. Oxygen should be given by mask. Intravenous antihistamines, inhaled bronchodilators, theophylline and/or corticosteroids may be used if necessary after adequate epinephrine and circulatory support have been given.

Emergency resuscitation measures and personnel trained in their use must be available immediately in the event of a serious systemic or anaphylactic reaction not responsive to the above measures [Ref. J. Allergy and Clinical Immunology, 77(2): p.271-273, 1986].

Rarely are all of the above measures necessary; epinephrine usually produces a prompt response. However, the physician should be prepared in advance for all contingencies. Prolapses in beginning emergency treatment measures is of utmost importance.

For recommendations regarding how to proceed with venom extract dose following systemic reactions, see WARNINGS, PRECAUTIONS AND DOSAGE AND ADMINISTRATION.

3. Adverse Event Reporting

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Jubilant Stier LLC at 1-800-495-7437 Or Adverse Reactions@jubl.com; or the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program.

See ADVERSE REACTIONS Section.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

(1) General

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Reconstitute and dilute the freeze-dried venom as directed below. Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) must be used to reconstitute and dilute the venoms for skin testing and treatment.

Reconstitute the freeze-dried venoms by adding 1.2 mL Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) to the vial using a sterile syringe. Swirl or rock the container to dissolve the venom completely. DO NOT SHAKE, since shaking can cause foaming.

Dilutions (see table below) must be made in Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%). They must be made accurately and aseptically, using sterile solutions, vials, syringes, etc., and thoroughly mixed by rocking or swirling. DO NOT SHAKE. Maintain stock solutions and dilutions constantly at 2° - 8° C.

Extract Volume	Extract Concentration		Diluent Volume		Dilution Concentration
1 part of	100 µg/mL	+	9 parts	=	10 µg/mL
1 part of	10 µg/mL	+	9 parts	=	1 µg/mL
1 part of	1 µg/mL	+	9 parts	=	0.1 µg/mL
1 part of	0.1 µg/mL	+	9 parts	=	0.01 µg/mL
1 part of	0.01 µg/mL	+	9 parts	=	0.001 µg/mL
1 part of	0.001 µg/mL	+	9 parts	=	0.0001 µg/mL

As an example of the preceding dilution table:

Extract Volume	Extract Concentration		Diluent Volume		Dilution Concentration
0.2 mL of	100 µg/mL	+	1.8 mL	=	10 µg/mL
0.2 mL of	10 µg/mL	+	1.8 mL	=	1 µg/mL
0.2 mL of	1 µg/mL	+	1.8 mL	=	0.1 µg/mL
0.2 mL of	0.1 µg/mL	+	1.8 mL	=	0.01 µg/mL
0.2 mL of	0.01 µg/mL	+	1.8 mL	=	0.001 µg/mL
0.2 mL of	0.001 µg/mL	+	1.8 mL	=	0.0001 µg/mL

NOTE: Mixed Vespid venom protein concentrations will be three times that shown above.

USE OF VENOMIL® DIAGNOSTIC SETS

The Venomil® Diagnostic Sets from Jubilant HollisterStier contain a vial of freeze-dried venom protein that when reconstituted as instructed below will contain 100 µg venom or venom protein/mL.

To use the Venomil® Diagnostic set, follow these steps:

1. Open box and remove contents. Be sure to read the complete package Instruction Sheet paying particular attention to the WARNINGS, PRECAUTIONS, CONTRAINDICATIONS, and ADVERSE REACTIONS.
2. Remove the freeze-dried venom vial and the vial of diluent provided with the kit. Withdraw 1.3 mL of Albumin Saline with Phenol (0.4%) from the diluent vial using a 2 or 3 mL disposable syringe. Expel some Albumin Saline with Phenol (0.4%) from the syringe until exactly 1.2 mL are remaining in the syringe. The remaining Albumin Saline with Phenol (0.4%) in the diluent vial may be marked "Control" and used as a negative control for prick testing.
3. Insert the needle of the diluent syringe into the vial of venom and expel the diluent. Remove the syringe. Swirl or rock the vial to dissolve the venom completely. DO NOT SHAKE. Shaking can cause foaming of the extract.

At this point, you have completed the reconstitution of the freeze-dried venom. The reconstituted products contain 100 µg of venom or venom protein per mL. DO NOT USE THIS STRENGTH FOR INTRADERMAL SKIN TESTING. DISCARD AFTER THE DILUTIONS HAVE BEEN PREPARED.

4. Remove six vial labels from the kit and mark them: 10 µg/mL, 1 µg/mL, 0.1 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.001 µg/mL, and 0.0001 µg/mL. Withdraw 0.2 mL of venom extract in a 1 mL syringe from the vial reconstituted in step #3. Insert the syringe needle into one vial of 1.8 mL Albumin Saline with Phenol (0.4%). Slowly expel the 0.2 mL venom into it. Swirl or rock to mix, and label 10 µg/mL.
5. Withdraw 0.2 mL of the 10 µg/mL venom extract and inject into another vial of 1.8 mL Albumin Saline with Phenol (0.4%). Mix and label 1 µg/mL.
6. The four additional dilutions should be prepared in the same manner.

(2) Diagnosis

Since the level of insect venom specific IgE may fall to low levels briefly after a reaction to a sting, patients should not be tested until 2 to 4 weeks after any sting.

Skin testing should be carried out with all five individual venoms, since many patients have multiple sensitivities.* Mixed Vespid venom protein should be used only for therapy – not for diagnosis.

Prick testing should be done before intradermal testing to determine appropriate concentration for intradermal testing. Skin testing (prick and intradermal) provides information to assist in identifying those patients who are to be classified as extremely sensitive and who may not tolerate the Suggested Dose Schedule. See DOSAGE AND ADMINISTRATION, Immunotherapy CAUTION.

In both the prick and intradermal tests, a negative control test with diluent alone must be performed. A histamine positive control test is also recommended.

The flexor surface of the forearm is the usual location for skin testing. It is important that a separate sterile syringe and needle be used for each extract and patient.

Prick Tests: Prick tests are accomplished by applying one drop of the 1 µg/mL venom extract to the forearm, and by pricking the skin through the surface of the drop with a sterile 27 gauge needle. The prick is superficial and should not draw blood.

Skin response should be assessed after approximately 15-20 minutes.

For prick tests, a positive reaction (reaction greater than diluent control) at the 1 µg/mL concentration indicates a high level of sensitivity to the test venom.

Intradermal Tests: Patients showing a positive reaction to the prick test at the 1 µg/mL concentration should begin intradermal tests at concentrations of not more than 0.0001 µg/mL. Patients with negative prick tests may begin intradermal tests at a concentration of 0.001 µg/mL.

A 1 mL tuberculin syringe with a short 27-gauge needle should be used to deliver a volume of 0.05 mL for intradermal testing. Introduce the needle into the superficial skin layers, bevel down, until the bevel is completely buried, then slowly inject a 0.05 mL aliquot of the venom dilution, making a small bleb.

Start intradermal tests with the most dilute solution. If after 20 minutes no skin reaction is obtained, continue the intradermal testing using ten-fold increments in the concentration until a reaction of 5-10 mm wheal and 11-20 mm erythema is obtained, or until a concentration of 1 µg/mL has been tested, whichever occurs first.

A patient should be considered sensitive to the test venom when a skin response of 5-10 mm wheal and 11-20 mm erythema (or greater) occurs at a concentration of 1 µg/mL or less,* providing that this reaction is greater than that of the diluent control.

(3) Immunotherapy

For proper method and route of injection, see WARNINGS, PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS.

The most common site of injection is the lateral aspect of the upper arm.

Patients who have multiple venom sensitivities should be given each specific venom injection in a separate site. (Except, if the patient has sensitivities to Yellow Jacket, Yellow Hornet, and White-Faced Hornet venoms concurrently, she can be injected with Mixed Vespid venom protein, an equal mixture of these three vespid venoms). Note which venom preparation is injected at a specific site, so that dosage of that venom preparation can be adjusted if an excessive local reaction occurs. In patients receiving more than one venom, there is theoretically a greater risk of systemic reactions.

CAUTION: Sensitivity to venom differs from patient to patient. Thus, it is not possible to provide a dosage schedule suitable for all patients. The Suggested Dose Schedule shown below was used in clinical trials* and should be suitable for a majority of patients.

IN EXTREMELY SENSITIVE PATIENTS, however, an individualized dose schedule must be employed which will be dictated by the patient's sensitivity. This individualized schedule will probably include weaker dilutions and smaller increments between doses in progressing to the maintenance level (100 µg per venom).

In identifying those patients to be classified as extremely sensitive, individuals reacting with significant skin test (wheal greater than 5 mm and erythema greater than 20 mm) at intradermal skin test concentrations of 0.01 µg/mL or less, or those patients experiencing a systemic reaction to any venom skin test concentration, should be considered highly sensitive.

Suggested Dose Schedule for a Single Venom:

Dose No.	*Volume of 1 µg/mL	Dose No.	Volume of 10 µg/mL	Dose No.	Volume of 100 µg/mL
1	0.05 mL	5	0.05 mL	9	0.05 mL
2	0.10 mL	6	0.10 mL	10	0.10 mL
3	0.20 mL	7	0.20 mL	11	0.20 mL
4	0.40 mL	8	0.40 mL	12	0.40 mL
Mixed Vespid venom will contain three times the venom protein per mL shown in this table.				13	0.60 mL
*See preceding CAUTION Section.				14	0.80 mL
				15	1.00 mL

ALTERNATE MAINTENANCE DOSE SCHEDULE

If the above suggested dosage schedule has been followed, Dose #15 will have emptied the third vial of venom. There should now be three vials of freeze-dried venom remaining in the maintenance set. If a smaller volume maintenance dose is desired, then the remaining vials of venom may be reconstituted with 0.6 mL of Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) instead of the previously recommended 1.2 mL. When 0.6 mL is used for reconstitution, the maintenance dose volume then becomes 0.5 mL instead of 1.0 mL. The 0.5 mL injection will still contain 100 micrograms of venom or venom protein. Precautions should be taken to ensure that maintenance level injections of 0.5 mL are given only from those vials of venom that have been reconstituted with 0.6 mL of diluting fluid. Any other volume used for reconstitution will not give 100 micrograms of venom or venom protein at a dosage of 0.5 mL.

In proceeding with the Suggested Dose Schedule, or modified schedules (for highly sensitive patients) it is recommended that injections be given at least one per week, as in the clinical studies. (See CLINICAL PHARMACOLOGY and INDICATIONS AND USAGE). When building the dose, it is important that dose intervals not exceed one week since longer intervals may decrease the patient's tolerance of the extract.

Based on the clinical studies* it is suggested that if a systemic, extremely large local (10 cm or more in duration, or other severe local symptoms), or persistent and severe delayed local reaction occurs during the dose building phase, the dose at the next visit be held constant (or reduced, depending on judgment of the severity of the reaction) as was done at Study Center "A," which reported the least number of systemic reactions during the course of therapy.

It must be considered important to achieve the 100 µg per venom maintenance dose (the maintenance dose for Mixed Vespid venom protein is 300 µg), since there are no data on effectiveness of maintenance levels below 100 µg per venom. Following the achievement of maintenance level (100 µg per venom), it is recommended that a second maintenance injection be given at a 1-week interval, and a third maintenance injection at a 2-week interval. Administer the next injection at a 3-week interval, and then monthly for ongoing maintenance.

See CLINICAL PHARMACOLOGY and INDICATIONS AND USAGE for further information regarding clinical studies on which the above recommendations are based.

The optimum duration for immunotherapy is not known, so current recommendations are that maintenance injections be continued indefinitely, year around, particularly in patients experiencing life-threatening anaphylaxis after insect stings.

Pediatric Use

The dose for the pediatric population is the same as for adults. (See PRECAUTIONS).

Geriatric Use

The dose for elderly patients is the same as for adult patients under 65.* (See PRECAUTIONS).

HOW SUPPLIED

Jubilant HollisterStier sterile freeze-dried Hymenoptera Venom Products are supplied in vacuum-sealed vials containing venom extract and excipients: mannitol (for Vespid Venom Protein), and mannitol and sodium chloride (for Honey Bee Venom). (See the chart under DESCRIPTION or the latest Allergy Product Price List for vial sizes and content.) Reconstituting fluid (Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%)) is supplied with the Venomil® kits, and is also available separately. (Note: Diagnostic kits also contain Sterile Empty Vials.) Storage: Store freeze-dried and reconstituted venom product, and venom dilutions, at 2° - 8°C, and keep at this temperature range during office use.

LIMITED WARRANTY

A number of factors beyond our control could reduce the efficacy of this product or even result in an ill effect following its use. These include storage and handling of the product after it leaves our hands, diagnosis, dosage, method of administration and biological differences in individual patients. Because of these factors, it is important that this product be stored properly and that the directions be followed carefully during use.

No warranty, express or implied, including any warranty of merchantability or fitness, is made. Representatives of the Company are not authorized to vary the terms or the contents of any printed labeling, including the package insert, for this product except by printed notice from the Company's headquarters. The prescriber and user of this product must accept the terms hereof.

REFERENCES

1. Lockey, Richard F., Linda M. Benedict, Paul C. Turkeltaub, Samuel C. Bukantz. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J. Allergy Clin. Immunol.* 79 (4): 660-677, 1987.
2. Jacobs, Robert L., Geoffrey W. Rake, Jr., et al. Potential anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68 (2): 125-127, August 1981.
3. Hunt, K. J., M. D. Valentine, A. K. Sobotka, A. W. Benton, F. J. Amodio, L. M. Lichtenstein. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *New Eng. J. Med.* 299: 157-161, July 27, 1978.
4. Summary of data from BB-IND 1292 clinical studies, 1978-79, on Hollister-Stier products.
5. Amodio, F., L. Markley, M. D. Valentine, A. K. Sobotka, L. M. Lichtenstein. Maintenance immunotherapy for Hymenoptera sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61 (3): 134, 1978.
6. Reisman, R. E. *Allergy Principles and Practice*. E. Middleton, C. E. Reed, E. F. Ellis, ed. C. V. Mosby Co., 1978.
7. Sobotka, A. K., N. F. Adkinson, Jr., M. D. Valentine, L. M. Lichtenstein. Allergy to insect stings. IV. Diagnosis by R.A.S.T. *J. Immunol.* 121 (6): 2477-2484, 1978.
8. Hunt, K. J., M. D. Valentine, A. K. Sobotka, L. M. Lichtenstein. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with Hymenoptera venoms. *Annals Int. Med.* 85: 56-59, 1976.
9. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Inhibitors of angiotensin II: Potential hazards for patients at risk for anaphylaxis. Editorial. 78: 527-529, June 1997.
10. Pharm. Ind. (Germany). Anaphylactoid reactions in patients treated with ACE inhibitor treatment in combination with desensitization treatment or after insect bites. 56 (9): IX226-227, 1994.
11. Tunon-De-Lara, J.M., et al. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *The Lancet (United Kingdom)*. 340(8824): 908, Oct. 10, 1992.
12. Welstein, A.M., B.D. Dublin, W.K. Podleski, S.L. Spector, R.S. Farr. Asthma and pregnancy. *JAMA*. 124 (11): 1161-1165, 1979.
13. Reid, M. J., R. F. Lockey, P. C. Turkeltaub, T.A.E. Platts-Mills. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92 (1): 6-15, July 1993.
14. Reid, M. J., G. Gurka. Deaths associated with skin testing and immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97 (1) Part 3:231, Abstract 195, January 1996.
15. Thompson, R. A. et al. Report of a WHO/IUIS working group. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). *Allergy*. 44: 369-379, 1989.
16. Malling, H.J., B. Weeke, et al. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position Papers. *Allergy*. 48 (Supplement 14): 9-82, 1993.
17. Pipkorn, Ulf. Pharmacological influence of anti-allergic medication on in Vivo allergen testing. *Allergy*. 43: 81-86, 1988.
18. Andersson, M., U. Pipkorn. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 79 (2): 345-349, February 1987.
19. Rao, Kamineni S., et al. Duration of suppressive effect of tricyclic anti-depressants on histamine induced wheal and flare reactions on human skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 82: 752-757, November 1988.
20. Pipkorn, Ulf, M. Andersson. Topical dermal anesthesia inhibits the flare but not the wheal response to allergen and histamine in the skin prick test. *Clinical Allergy*. 17: 307-311, 1987.
21. DuBuske, L.M., C.J. Ling, A.L. Sheffer. Special comments regarding allergy immunotherapy. *Immunol. Allergy Clin. North Am. (USA)*. 12 (1): 145-175, 1992.
22. Grant, D., K. Schaubert, A. Kagey-Sobotka, K. Kwitrovich, Y. Niv, L. Lichtenstein, M. Valentine. Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 80 (2): 162-169, August 1987.
23. Peebles, Ray Stokes, Jr., B. Bochner, Howard J. Zeitz, ed. Anaphylaxis in the elderly. *Immunol. Allergy Clin. of North Am.* 13 (3): 627-646, August 1993.

**SUGGESTED DOSAGE CHART
FOR HYMENOPTERA VENOM PRODUCTS**

Schedule for Immunotherapy

Dr.	Patient	Venom Product	Lot No.			
Dose No.	Volume of 1 µg/mL	Dose No.	Volume of 10 µg/mL	Dose No.	Volume of 100 µg/mL	CAUTION See INDICATIONS AND USAGE, TREATMENT, and DOSAGE AND ADMINISTRATION in this Instruction Sheet.
1	0.05 mL	5	0.05 mL	9	0.05 mL	
2	0.10 mL	6	0.10 mL	10	0.10 mL	
3	0.20 mL	7	0.20 mL	11	0.20 mL	
4	0.40 mL	8	0.40 mL	12	0.40 mL	
Mixed Vespid Venom will contain three times the venom protein per mL shown in this table.			13	0.60 mL		
See CAUTION Section in DOSAGE AND ADMINISTRATION, Immunotherapy.			14	0.80 mL		
			15	1.00 mL		

DOSE NO.	DILUTION	mL	DATE	REMARKS
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				

PLEASE NOTE: Minor leakage of vial contents may occur after stopper is punctured several times if excessive amounts of air are injected into the vial. To prevent leakage, avoid buildup of air pressure, or store vial in upright position.

To reorder Venom Product, cut on dotted line and send to Spokane address.

Dr. Name: _____
 Address: _____
 Phone: _____

Honey Bee _____
 Yellow Jacket _____
 Yellow Hornet _____
 White-Faced Hornet _____
 Wasp _____
 Mixed Vespid _____
 Diluent _____

5 Dose
 12 Dose
 Venomij®

(Dr. Signature)



HollisterStier
Allergy

Jubilant HollisterStier LLC
 P.O. Box 3145
 Spokane, WA 99220 USA
 hsallergy.com
U.S. License No. 1272

July 2022

INSTRUCCIONES Y POSOLOGÍA PARA EXTRACTOS ALERGÉNICOS DE

PRODUCTOS CON VENENO DE HIMENÓPTEROS

(abeja, avispa, avispon amarillo, avispon cariblanco, avispa común y mezcla de vespídos)

VENOMIL®



HollisterStier
Allergy

Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, WA 99207
hsallergy.com

N.º de licencia en los EE. UU.: 1272

355205-H05

Impreso en los EE. UU.

ADVERTENCIAS

Este producto está previsto para el uso únicamente de personal médico con licencia, con experiencia en la administración de extractos alérgicos y capacitado para brindar tratamiento de emergencia inmediata en caso de una reacción potencialmente mortal. Los productos con veneno de himenópteros son recetados por un médico u otro profesional que los prescribe y están destinados para su uso bajo la guía y supervisión de un médico.

Los extractos con veneno de himenópteros pueden provocar una reacción sistémica grave que pone en peligro la vida, y rara vez resulta en la muerte.¹ Por lo tanto, las medidas de emergencia y el personal capacitado en su uso deben estar disponibles de inmediato en caso de una reacción sistémica. Se debe instruir a los pacientes para que reconozcan los síntomas de las reacciones adversas; los pacientes deben permanecer en observación en el consultorio durante al menos 30 minutos después de la prueba o el tratamiento de la piel, y se les debe advertir que se comuniquen al consultorio del médico si presentan síntomas. Consulte REACCIÓN ADVERSA, Sección 4, de esta instrucción para obtener información sobre el informe de eventos adversos.

Todos los pacientes deben tener disponible un kit de emergencia para anafilaxia que contenga epinefrina y recibir instrucciones sobre su uso para el tratamiento de emergencia de posibles reacciones sistémicas que se producen en momentos posteriores a la salida del paciente de las instalaciones de prueba o tratamiento.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares, como asma sintomática inestable, dependiente de esteroides, y/o aquellos que reciben medicamentos cardiovasculares, como betabloqueadores, pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas graves. Estos pacientes también pueden ser más refractarios al régimen normal de tratamiento de alergias. Los pacientes deben ser tratados únicamente si el beneficio del tratamiento supera los riesgos.¹

Los pacientes con beta bloqueadores pueden ser más reactivos a los alérgenos administrados para pruebas o tratamiento y pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones alérgicas.²

La inmunoterapia para la alergia a las picaduras de insectos debe administrarse a aquellos pacientes que han experimentado reacciones sistémicas significativas por picaduras de insectos y que demuestran hipersensibilidad mediante pruebas cutáneas con estos productos (para una descripción detallada de los síntomas, véase INDICACIONES Y USO y REACCIONES ADVERSAS). El único método aprobado para diagnosticar inmunización a pacientes alérgicos a picaduras de insectos es mediante pruebas cutáneas.

Este producto nunca debe inyectarse por vía intravenosa.

Consulte también CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIS para obtener un análisis adicional.

DESCRIPCIÓN

Los productos con veneno de himenópteros disponibles son: veneno liofilizado estéril de abeja (*Apis mellifera*) y proteína de veneno de avispa (*Vespaula* sp), avispon amarillo (*Dolichovespula arenaria*), avispon cariblanco (*Dolichovespula maculata*) y avispa común (*Polybia* sp). También hay disponible una mezcla de proteínas de veneno de vespídos (avispa, avispon amarillo y avispon cariblanco).

Los productos con veneno único reconstituido están destinados para inyección subcutánea en inmunoterapia y para uso percutáneo con fines de diagnóstico. La proteína mixta de veneno de vespídos es únicamente para inmunoterapia, no para el diagnóstico. El diagnóstico debe basarse en venenos individuales.

Debido a la dificultad para recolectar todas las especies de avispa y avispa común, la composición de las especies en la materia prima del veneno de estos dos insectos puede variar según el lote. Puede obtenerse un listado del contenido exacto de cada especie para cualquier lote concreto de proteína de veneno de avispa o avispa común llamando al Servicio Técnico de Jubilant HollisterStier, 1-800-495-7437.

Los envases finales de productos de veneno liofilizado estéril se sellan al vacío. Esto permite que el diluyente líquido se introduzca a la fuerza en el vial sellado cuando la aguja de la jeringa penetra en el sello durante la reconstitución. Véase PRECAUCIONES.

El veneno o la proteína de veneno se suministran en viales de diagnóstico de 2 mL y en viales para mantenimiento del tratamiento de 2 mL. El cuadro a continuación detalla, para cada tamaño de vial, el contenido de veneno o de proteína de veneno liofilizado y de producto reconstituido (concentraciones de manitol y de veneno). También habrá trazas de cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido acético y beta-alanina, así como los componentes del fluido reconstituyente.

	Tamaño del vial	µg de veneno o proteína de veneno	Reconstitución	Manitol mg/mL	Concentración de veneno
Veneno único	2 mL	120	1,2 mL	7,7 mg/mL	100 mg/mL
Mezcla de vespídos	2 mL	360	1,2 mL	23,1 mg/mL	300 mg/mL

Véase la configuración del producto en la sección DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

Los productos de mantenimiento liofilizados pueden reconstituirse en una solución salina estéril de albúmina con fenol (que contiene NaCl al 0,9 %, fenol al 0,4 % y albúmina sérica humana al 0,03 %) a una concentración de 100 µg/mL (300 µg/mL en el caso de la proteína mixta de veneno de vespídos). El producto de diagnóstico debe reconstituirse únicamente con solución salina estéril de albúmina con Fenol (0,4 %). Véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN para obtener detalles de las diluciones para diagnóstico y tratamiento.

En la etiqueta del envase, hay espacio para registrar la fecha (mes, día, año) en que se reconstituye el veneno. Consulte el período de validez que figura en el contenido PRECAUCIONES. En el momento de la reconstitución, escriba la fecha de vencimiento calculada del producto reconstituido (mes, día, año) en el espacio provisto en la etiqueta del vial.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Diagnóstico

Las soluciones diluidas de veneno de insectos punzantes que se inyecta vía intradérmica, producirán reacciones de ronchas y eritema en pacientes con hipersensibilidad significativa inmediata Tipo I, mediada por la IgE, a las picaduras de estos insectos.

Tratamiento

Se ha demostrado que la inyección repetidas de dosis cada vez mayores de extractos de veneno de insecto disminuyen la intensidad de los síntomas alérgicos tras sufrir posteriores picaduras de insectos.^{1,3}

El mecanismo mediante el cual se alcanza la hiposensibilización no se conoce por completo. Los anticuerpos IgG (anticuerpos bloqueadores) aparecen en el suero de los pacientes tratados con veneno inyectable. No se ha identificado ningún efecto de anticuerpo bloqueador o de anticuerpo IgE dirigido al veneno y a los mismos antígenos del veneno) y el grado de hiposensibilización. No obstante, se ha determinado que los pacientes que presentan protección contra los síntomas posteriores a las picaduras tienen niveles significativos de anticuerpos bloqueadores específicos.^{2,4}

Inicialmente, después de un período de inmunoterapia con antígenos de venenos específicos, es posible que los niveles de anticuerpos IgE aumenten.⁴ No obstante, en estudios realizados con otras preparaciones de veneno, se informa que estos niveles disminuyen después de un tiempo.⁴ Se ha demostrado que una vez que se alcanza y se conserva el nivel de mantenimiento, los síntomas experimentados después de las picaduras disminuyen considerablemente.^{3,4}

Se desconoce si los anticuerpos que sensibilizan la piel pueden erradicarse o si se puede curar al paciente por completo, y también se desconoce por cuánto tiempo debe continuarse la inmunoterapia.

En un estudio clínico con productos con veneno de Jubilant HollisterStier, se aplicaron inyecciones utilizando la posología superior en el apartado DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN una vez por semana en un centro del estudio, y dos o más veces por semana en otro centro.⁴ (para obtener información adicional, véase a continuación). Es importante alcanzar la dosis de mantenimiento de 100 µg por veneno (la dosis de mantenimiento para la proteína mixta de veneno de vespídos es de 300 µg), dato que no hay datos sobre la eficacia de los niveles de mantenimiento por debajo de 100 µg por veneno.

En el ensayo clínico, el 97 % de los pacientes con la dosis de mantenimiento (100 µg por veneno) no mostraron reacción sistémica después de una prueba de picadura de insecto.⁴ El 3 % restante tuvo una reacción más leve que la observada antes del tratamiento. Los pacientes de este estudio alcanzaron el mantenimiento (100 µg por veneno), por lo general, en un plazo de 2 meses y medio a 3 meses y medio después de comenzar la terapia.⁴ Todavía no se ha determinado si la eficacia del tratamiento se ve afectada por el tiempo necesario para alcanzar el mantenimiento.

En aproximadamente 60 % de los pacientes que recibieron inmunoterapia, se produjeron reacciones locales grandes. Se produjo cierta forma de respuesta sistémica, con frecuencia retardada, en un tercio de los pacientes tratados en el estudio clínico.⁴ Únicamente se produjo una respuesta sistémica con la primera dosis administrada. El resto se produjo en diferentes ocasiones durante el transcurso de la inmunoterapia. Es posible que se hayan producido algunos manifestaciones sistémicas debido a la presión del paciente, y estas no requirieron tratamiento. Aproximadamente un cuarto de los pacientes que experimentaron respuestas sistémicas recibió cierta forma de tratamiento específico (epinefrina, teofilina o metoprolol) algunos en varias ocasiones.⁴

Al decidir los criterios para proceder de una dosis a otra en la posología (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN) deben considerarse los resultados del estudio clínico.⁴ Un centro del estudio "A", que informó la menor cantidad de reacciones sistémicas durante el tratamiento previo al mantenimiento, mantuvo la dosis constante en la mayoría de los casos en que se produjeron reacciones locales significativas. Con las reacciones sistémicas informadas, este centro mantuvo la dosis igual en aproximadamente 80 % de los casos. Las inyecciones del tratamiento, por lo general, se administraron en este centro una vez por semana, y si un paciente no acudía a una cita, la siguiente dosis, habitualmente, era igual a la dosis precedente (según la reactividad previa del paciente). Los pacientes tratados en este centro alcanzaron el mantenimiento en un promedio de 17 a 19 vistas.

Otro centro del estudio "B", que informó la mayor incidencia de reacciones sistémicas, fue más organizado y controlado en el seguimiento de la posología. Este centro redujo o mantuvo la dosis igual en menos del 10 % de los casos en que se informaron reacciones locales significativas. Con las reacciones sistémicas informadas, este centro mantuvo la dosis igual o la redujo en aproximadamente 20 % de los casos. En este centro, se administró más de una inyección por semana en el comienzo, según lo permitieron las circunstancias y la sensibilidad. Los pacientes tratados en este centro alcanzaron el mantenimiento en un promedio de 14 vistas.

Después de haber logrado el nivel de mantenimiento (100 µg por veneno), aproximadamente el 80 % o más de los pacientes recibieron una segunda inyección de mantenimiento en un intervalo de 1 semana. La tercera inyección de mantenimiento se administró, habitualmente, (en alrededor del 60 % de los pacientes) en un intervalo de 2 semanas. La siguiente inyección, por lo general, se aplicó en el término de 3 semanas, y en lo sucesivo los pacientes recibieron inyecciones para mantenimiento constante en intervalos mensuales, aproximadamente.⁴

INDICACIONES Y USO

Las picaduras de insectos pueden inducir un amplio rango de síntomas alérgicos en pacientes sensibles. Una respuesta normal a una picadura es ardor o dolor punzante iniciales que podrían ser intensos y durar de varios minutos a una hora o más. Por lo general, aparece cierta hinchazón local de inmediato y persiste por varios días. La ubicación de la picadura influye considerablemente en la intensidad del dolor y en el alcance de la hinchazón. Las picaduras en los dedos de las manos o en los pies producen mucho dolor, pero menos hinchazón, mientras que una picadura en la cabeza o el rostro produce mucha hinchazón con dolor variable.

Las reacciones locales que aparecen rápidamente y son mayores que una reacción local habitual, particularmente si la hinchazón cubre ambas articulaciones adyacentes en las extremidades, pueden indicar hipersensibilidad. Los síntomas sistémicos aparecen poco tiempo después de la picadura, a menudo, luego de segundos o minutos. Los síntomas pueden ir desde rubefacción generalizada, picazón, enrojecimiento, hinchazón disseminada en la piel o ronchas de urticaria, cólicos, náuseas, vómito o incontinencia de la orina o las heces, hasta desmayos, visión borrosa o pérdida de la visión, pérdida del conocimiento, convulsiones, paro respiratorio o cardíaco, o muerte. Las reacciones posteriores pueden consistir en fiebre, dolores, malestar general, hinchazón de las articulaciones, urticaria u otros signos de daño vascular típicos de la enfermedad del suero, una reacción Tipo III. También pueden producirse reacciones demoradas típicas Tipo IV.⁴

Rara vez se informaron otros tipos de reacciones graves a las picaduras de insectos.⁴ Estas incluyen enfermedad del suero, anomalías hematológicas y trastornos neurológicos que comenzaron corto tiempo después de una picadura y no estuvieron asociados con reacciones anafilactoides. Estos pacientes no son candidatos para inmunoterapia con venenos de insectos.

(1) Diagnóstico

Las pruebas cutáneas con veneno de insectos son útiles para demostrar la presencia de anticuerpos IgE que representan los síntomas del paciente.³ Los pacientes rara vez son capaces de identificar el insecto que los picó, por lo que se usan pruebas cutáneas para determinar el insecto en cuestión. Las diluciones de estos productos con veneno ayudarán a determinar la sensibilidad del paciente y si este debería ser tratado.⁷

No se sabe absolutamente qué niveles (microgramos) de veneno, que propician resultados positivos en las pruebas cutáneas, sirven para diagnosticar la sensibilidad clínica. No obstante, los pacientes con antecedentes de reacciones (cualquiera de los tres tipos: urticaria o angioedema generalizados; dificultades respiratorias debido a edema laríngeo o a broncoespasmo; o colapso vascular, con o sin pérdida del conocimiento) a picaduras anteriores y con un resultado positivo en la prueba cutánea con una inyección intradérmica de veneno de, aproximadamente, 1 µg/mL, tuvieron una posibilidad de alrededor del 60 % de reaccionar de nuevo al ser picados por el mismo insecto. Estos pacientes deberían recibir inmunoterapia con venenos.³

Los pacientes con antecedentes de reacciones a picaduras anteriores (cualquiera de los tres tipos de reacciones anteriormente descritas) pero que no tuvieron un resultado positivo al veneno en la prueba de reacción cutánea, no fueron considerados sensibles desde el punto de vista clínico en un estudio anterior, y no fueron tratados.⁷ No podemos recomendar el tratamiento para tales pacientes.

Otro estudio demostró reacciones falsas positivas cuando se realizaron las pruebas cutáneas con concentraciones de veneno de 10 µg/mL y 100 µg/mL.⁴ Por lo tanto, es posible que haya una reacción no específica a la prueba cutánea que podría deberse a la acción farmacológica del veneno en concentraciones más altas.

La mejor afirmación que puede hacerse en la actualidad, es que los pacientes con antecedentes positivos significativos (reacciones de los tres tipos descritos anteriormente) después de una picadura de insecto, y que reaccionan con una prueba cutánea positiva a una concentración de veneno de 1 µg/mL o menos, son candidatos para el tratamiento. Los pacientes que tengan los antecedentes descritos anteriormente, pero que no reaccionen a la prueba cutánea con 1 µg/mL de veneno intradérmico, no pueden ser recomendados para el tratamiento. En la actualidad, no hay datos para determinar si un paciente que podría reaccionar a una concentración más alta, p. ej., de 2 a 10 µg/mL, corre riesgos con una picadura posterior o no. Dado que se desconoce si los pacientes sensibles a las picaduras que luego pierdan sus anticuerpos IgE contra el veneno pueden volver a sensibilizarse con picaduras posteriores, se recomienda volver a realizarlas las pruebas después de cualquier picadura posterior.⁷ Sin embargo, dado que el nivel de IgE específica del veneno puede alcanzar niveles bajos de manera breve después de una picadura, los pacientes no deberían volver a realizarse las pruebas hasta que hayan transcurrido de 2 a 4 semanas después de cualquier picadura.

(2) Tratamiento

La inmunoterapia está indicada para los pacientes diagnosticados como sensibles (véase la sección precedente Diagnóstico) y se obtiene mediante el uso de diluciones graduadas del veneno o de los venenos de los insectos pertinentes a fin de controlar la gravedad de los síntomas con picaduras posteriores.

Se administran dosis cada vez mayores de veneno en intervalos, según la capacidad del paciente de tolerar los venenos, hasta que se alcanza y se conserva una dosis de mantenimiento (100 µg por veneno o proteína de veneno) de la recomendada, 300 µg en el caso de la proteína mixta de veneno de vespídos).

La sensibilidad al veneno difiere según el paciente en particular, por lo tanto, no es posible proporcionar un programa de dosis que universalmente se adecue a todos los pacientes. La posología que se presenta en DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN es un resumen del programa usado en los estudios clínicos de nuestro producto y resulta adecuado para la mayoría de los pacientes.

En pacientes muy sensibles, es posible que el médico use una posología modificada, sobre la base de la sensibilidad y la tolerancia del paciente a las inyecciones. Es posible que sea necesario usar dosis iniciales más bajas y aumentos más reducidos en la dosificación que los reflejados en DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

CONTRAINDICACIONES

No hay ninguna contraindicación absoluta conocida a la inmunoterapia con productos con veneno de himenópteros. Ver también PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.

No se recomienda administrar el tratamiento con veneno a los pacientes que obtengan resultados negativos en las pruebas cutáneas intradérmicas a venenos específicos con 1 µg/mL. Cualquier inyección, incluida la inmunoterapia, debe evitarse en pacientes con una tendencia al sangrado.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares y/o pulmonares como asma sintomática inestable dependiente de corticosteroides y/o aquellos que tomen fármacos cardiovasculares, como betabloqueadores, pueden tener un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas. También es posible que estos pacientes respondan menos al régimen de tratamiento normal contra la alergia. Únicamente se debe tratar a los pacientes si el beneficio del tratamiento supera los riesgos.¹

Es posible que los pacientes que reciben betabloqueadores sean más reactivos a los alérgenos administrados para la realización de pruebas o la administración de tratamiento y que no respondan a las dosis habituales de epinefrina usadas para tratar las reacciones sistémicas.²

Dado que hay diferencias de opinión con respecto a la posibilidad de que las inmunizaciones de rutina exacerben las enfermedades autoinmunes, se debe administrar inmunoterapia con precaución a los pacientes con otras enfermedades inmunológicas y únicamente si el riesgo de picadura de insecto es mayor que el riesgo de agudizar el trastorno de base.

ADVERTENCIAS

Véase el cuadro ADVERTENCIAS al inicio de esta hoja de instrucciones. Véase también PRECAUCIONES.

El extracto de veneno debe dejarse de administrar temporalmente a los pacientes o debe reducirse la dosis si cualquiera de las siguientes condiciones se presenta: (1) síntomas graves de rinitis o asma; (2) infección o gripa con fiebre; (3) cualquier indicio de una reacción local excesivamente grande o cualquier reacción generalizada durante las etapas iniciales de la inmunoterapia o durante el tratamiento de mantenimiento; o (4) picadura de insecto antes de una inyección programada. No se deben administrar las inyecciones de veneno durante el período de síntomas después de una picadura de insecto ni el día en que el paciente haya recibido una picadura, dado que esto podría dar lugar a una carga de alérgeno que supere la tolerancia del paciente.

EL CONCENTRADO NO DEBE INYECTARSE EN NINGÚN MOMENTO, A MENOS QUE SE HAYA DETERMINADO LA TOLERANCIA. SE DEBEN DILUIR LOS EXTRACTOS CONCENTRADOS EN SOLUCIÓN SALINA ESTÉRIL DE ALBÚMINA CON FENOL (0,4 %) PARA LAS PRUEBAS CUTÁNEAS Y LA INMUNOTERAPIA.

LAS INYECCIONES NUNCA DEBEN ADMINISTRARSE VÍA INTRAVENOSA. Se recomienda la inyección subcutánea. Las inyecciones intracutáneas o intramusculares pueden producir grandes reacciones locales o excesivamente dolorosas. DESPUÉS DE INTRODUCIR LA AGUJA VIA SUBCUTÁNEA, PERO ANTES DE INYECTAR LA SOLUCIÓN, RETIRE SIEMPRE EL ÉMBOLO LIGERAMENTE. SI APARECE SANGRE LA LA JERINGA, CAMBIE LA AGUJA Y APLIQUE LA INYECCIÓN EN OTRO LUGAR.

Los pacientes con hipersensibilidad al veneno de insecto que se sometan a un tratamiento de desensibilización mientras reciban tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina) pueden tener un mayor riesgo de experimentar reacciones anafilácticas con riesgo de muerte.¹⁴ Los pacientes sin hipersensibilidad al veneno de insecto que tomen inhibidores de la ECA y son picados por insectos como abejas o avispas también pueden presentar tales reacciones.¹⁴

Dos pacientes que recibieron tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros mientras recibían inhibidores de la ECA tuvieron reacciones anafiláctoides con riesgo de muerte. En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando se retiraron temporalmente los inhibidores de la ECA, pero reaparecieron luego de una reexposición inadvertida.¹¹

SI SE CAMBIA A UN LOTE DIFERENTE O A UN VIAL RECIENTE RECONSTITUIDO DE EXTRACTO DE VENENO: Todos los extractos pierden potencia con el tiempo, y un extracto fresco podría tener una potencia eficaz que sea sustancialmente mayor que la del extracto anterior.

SI EL EXTRACTO DE VENENO USADO ANTERIORMENTE ERA DE OTRO FABRICANTE: Dado que los procesos de fabricación y el origen de la materia prima difieren según el fabricante, no se puede evaluar la capacidad de intercambiar los extractos de diferentes fabricantes. Por lo tanto, la dosis inicial del extracto de veneno se deberá disminuir aunque sea la misma fórmula y dilución. En general, una reducción al 50 % de la dosis del producto anterior, debería ser adecuada, pero se debe evaluar cada situación por separado teniendo en cuenta los antecedentes de sensibilidad, tolerancia a las inyecciones previas y demás factores del paciente. Si el paciente tolera una disminución del 50 %, se podría aumentar la siguiente dosis a la cantidad de la dosis previa. Si la disminución es mayor que el 50 %, el alérgico tendría que determinar la siguiente dosis, según la situación. Los intervalos de dosis no deberían superarse hasta que se vuelva a aumentar la dosis. Véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

SI TRANSCURRIÓ UN PERÍODO PROLONGADO DESDE LA ÚLTIMA INYECCIÓN: Es posible que los pacientes pierdan tolerancia a las inyecciones de alérgenos durante períodos prolongados entre las dosis. La duración de la tolerancia es una característica individual y varía según el paciente. En general, cuanto más prolongado es el lapso de interrupción de la posología de inyección, mayor es la reducción necesaria de la dosis. Si el intervalo desde la última dosis es de más de cuatro semanas, se deben realizar pruebas cutáneas para determinar la dosis inicial. Véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

SI EL EXTRACTO ANTERIOR ESTABA VENDIDO: El período de validez de los extractos alérgicos indica el tiempo en que se puede prever que continuarán teniendo potencia en condiciones de conservación de los extractos, incluso en condiciones ideales, se produce cierta pérdida de la potencia. Por tal motivo, no se deben usar los extractos transcurrida la fecha de vencimiento. Si un paciente recibió inyecciones de un extracto vencido, es posible que experimente reacciones excesivas, locales o sistémicas, cuando cambie a un extracto nuevo y, posiblemente, más potente. En general, cuanto más tiempo haya estado vencido el material, mayor es la reducción necesaria en la dosis al iniciar el extracto nuevo.

Una selección adecuada de la dosis y la debida aplicación deberían prevenir la mayoría de las reacciones sistémicas. Se debe recordar, no obstante, que los extractos alérgicos son muy potentes en las personas sensibles, y que se pueden producir reacciones sistémicas con diferentes grados de gravedad, de anafilaxia leve a anafilaxia con riesgo de muerte o, incluso, la muerte, según se describe en INDICACIONES Y USO Y REACCIONES ADVERSAS. Se debe informar a los pacientes al respecto, y se deben analizar las adversas y precauciones antes de la inmunoterapia. Véase PRECAUCIONES a continuación. Las reacciones sistémicas deben tratarse según se indica en REACCIONES ADVERSAS.

PRECAUCIONES

(1) General

La presencia de signos y síntomas asmáticos parece ser un indicador de reacciones graves después de las inyecciones contra la alergia. Una evaluación de la obstrucción de las vías aéreas por medición del flujo máximo o por un procedimiento alternativo puede proporcionar un indicador útil con respecto a qué tan aconsejable es administrar una inyección contra la alergia.^{1, 13-16}

No deben inyectarse extractos concentrados a menos que se haya determinado que el paciente los tolera.

Se debe forzar la introducción del diluyente en el vial sellado cuando la aguja de la jeringa penetre el sello durante la reconstitución. Si esto no sucede con un vial en particular, es posible que se haya perdido el vacío. Los viales sin vacío deben ser devueltos al fabricante.

Se debe registrar la fecha de reconstitución y la fecha de vencimiento del producto reconstituido en el espacio proporcionado en la etiqueta del producto. La fecha de vencimiento después de la reconstitución no debe superar la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del envase. (Consulte la tabla a continuación para obtener las fechas de vencimiento; se incluye las diluciones).

Almacene el producto de veneno liofilizado y reconstituido, las soluciones madre y las diluciones de veneno constantemente a 2° - 8°C.

Concentración de veneno	Diluyente	Fecha de vencimiento recomendada*
100 µg/mL	Solución salina de albúmina con fenol (al 0,4 %)	6 meses
10 µg/mL	Solución salina de albúmina con fenol (al 0,4 %)	1 mes
1 µg/mL	Solución salina de albúmina con fenol (al 0,4 %)	1 mes
0,1 µg/mL	Solución salina de albúmina con fenol (al 0,4 %)	14 días
Menos de 0,1 µg/mL	Solución salina de albúmina con fenol (al 0,4 %)	Preparar una mezcla nueva cada día

*No debe superar la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del envase.

Se deben usar soluciones, viales, jeringas, etc., que sean estériles y se deben observar precauciones de asepsia al realizar las diluciones.

Para evitar la contaminación cruzada, no use la misma aguja para retirar materiales de los viales de más de un extracto ni de un extracto seguido de un diluyente.

Se debe usar una jeringa de tuberculina estéril, con una aguja de al menos 5/8" de longitud y graduada en unidades de 0,01 mL a fin de medir atentamente cada dosis de la dilución que corresponda. Cuando se administren inyecciones, se deben usar técnicas asepticas siempre.

Se debe usar una jeringa estéril por separado para cada paciente, a fin de prevenir la transmisión de la hepatitis y de otros agentes infecciosos de una persona a otra.

Se deben revisar las reacciones de los pacientes a inyecciones anteriores antes de cada inyección nueva, para que se pueda ajustar la dosis consecuentemente. Consulte REACCIONES ADVERSAS Y ADVERTENCIAS.

En raras ocasiones, se encuentran pacientes que desarrollan reacciones sistémicas a dosis muy mínimas del alérgeno y no presentan un aumento en la tolerancia a las inyecciones después de varios meses de tratamiento. Se sugiere que, si se producen reacciones sistémicas o respuestas locales excesivas en forma persistente con dosis muy bajas, se interrumpan las iniciativas inmunoterapéuticas.

SE DEBE OBSERVAR A LOS PACIENTES EN EL CONSULTORIO DURANTE, AL MENOS, 30 MINUTOS DESPUÉS DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS Y DESPUÉS DE CADA INYECCIÓN DEL TRATAMIENTO. La mayoría de las reacciones graves se producirán dentro de este período, y deben iniciarse medidas rápidas de tratamiento. Véase REACCIONES ADVERSAS para obtener dichas medidas de tratamiento.

(2) Información para los pacientes

Se deben dar instrucciones a los pacientes sobre el reconocimiento de las reacciones adversas a la inmunoterapia y, en particular, de los síntomas de shock. (Véase el cuadro de ADVERTENCIAS al inicio de esta hoja de instrucciones). Se debe ayudar a que los pacientes comprendan la importancia de un período de observación de 30 minutos después de pruebas cutáneas o inyecciones terapéuticas, y se les debe advertir que es necesario que regresen al consultorio de inmediato si experimentan síntomas después de retirarse. Los pacientes deben recibir instrucciones de informar cualquier picadura de insecto que hayan tenido, dado que no debería aplicarse una inyección de veneno el mismo día que la picadura, ni durante el período en que el paciente experimente síntomas de la picadura.

(3) Interacciones farmacológicas

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares y/o pulmonares, como asma sintomática inestable dependiente de corticosteroides y/o aquellos que reciben fármacos cardiovasculares, como betabloqueadores, pueden tener un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas. También es posible que estos pacientes respondan menos al régimen de tratamiento normal contra la alergia. Únicamente se debe tratar a los pacientes si el beneficio del tratamiento supera los riesgos.¹ Es posible que los pacientes que reciben betabloqueadores sean más reactivos a los alérgenos administrados para la realización de pruebas o la administración de tratamiento y que no respondan a las dosis habituales de epinefrina usadas para tratar las reacciones alérgicas.²

Véase la Sección ADVERTENCIAS en lo relativo al tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA.

Ciertos medicamentos pueden disminuir la aparición de ronchas y eritemas como respuesta a las pruebas cutáneas provocadas por alérgenos e histamina durante diferentes períodos. Se deben suspender los antihistamínicos convencionales al menos 5 días antes de las pruebas cutáneas. Se deben suspender los antihistamínicos de acción prolongada durante al menos 3 semanas antes de las pruebas cutáneas.¹⁷ Se deben suspender los corticosteroides líquidos al menos 7 días antes de las pruebas cutáneas con un mínimo de 2 a 3 semanas antes de las pruebas cutáneas.¹⁸ Se deben dejar de administrar antidiabéticos orales como insulina durante al menos 7 días antes de las pruebas cutáneas.¹⁹ Los anestésicos tópicos locales pueden suprimir las respuestas de exacerbaciones y se debe evitar su uso en los lugares de las pruebas cutáneas.²⁰

Al usar otros fármacos en pacientes que reciban extractos alérgicos, se debe consultar siempre la etiqueta del producto, a fin de determinar cualquier posible interacción con el uso de extractos alérgicos y, específicamente, con extractos de veneno de insectos punzantes (himenópteros).

(4) Carcinogenia, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales con extractos alérgicos a fin de determinar el potencial de carcinogenia, mutagenia o deterioro de la fertilidad.

(5) Embarazo^{19, 21}

No se han realizado estudios de reproducción en animales con productos con veneno de himenópteros. También se desconoce si los productos con veneno de himenópteros pueden provocar daño fetal cuando se los administra a una mujer embarazada o si pueden afectar la capacidad reproductiva. Los productos con veneno de himenópteros se deben administrar a mujeres embarazadas únicamente si es claramente necesario.

En función de la capacidad conocida de la histamina para contraer el músculo uterino, en teoría, debe evitarse una reacción sistémica, ya sea que se produzca por picadura de insecto o por la prueba cutánea de veneno o la dosis de tratamiento. Por lo tanto, el médico debe considerar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio, tanto para la madre como para el feto, de continuar con la inmunoterapia con veneno durante el embarazo o realizar pruebas cutáneas con veneno, y especialmente de iniciar un programa de inmunoterapia con veneno cuando exista la posibilidad de que el paciente no alcance la dosis de mantenimiento recomendada sin un riesgo significativo de una reacción sistémica.

(6) Madres en período de lactancia

En la actualidad, no hay estudios sobre la excreción de los componentes de extractos alérgicos en la leche humana ni sobre los efectos en lactantes. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, es necesario tener precaución al administrar los extractos alérgicos a mujeres en período de lactancia.

(7) Uso pediátrico

Dado que las dosis para la población pediátrica son las mismas que para los adultos, volúmenes mayores de solución pueden producir molestias excesivas. Por lo tanto, a fin de alcanzar la dosis total requerida, es posible que se deba dividir el volumen de la dosis en más de una inyección por visita. En un estudio realizado en niños de 4 a 17 años, no se observaron problemas especiales con la inmunoterapia con venenos en esta población.²²

(8) Uso geriátrico

Se puede prever que las reacciones a la inmunoterapia sean iguales en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes. Posiblemente sea más probable que los pacientes de edad avanzada reciban medicamentos que podrían bloquear el efecto de la epinefrina, un fármaco que podría usarse para tratar reacciones serias, o que tales pacientes sean más sensibles a los efectos secundarios cardiovasculares de la epinefrina debido a una enfermedad cardiovascular preexistente.²³

REACCIONES ADVERSAS

Los médicos que administren materiales de prueba o tratamiento con veneno de himenópteros deben tener experiencia en el tratamiento de reacciones sistémicas graves (Véase el cuadro de ADVERTENCIAS al inicio de esta hoja de instrucciones).

(1) Reacciones locales

Es común que se produzca cierto eritema, hinchazón o prurito en el lugar de inyección, el grado varía según el paciente. Pueden producirse reacciones locales excesivamente grandes, dolorosas o persistentes a raíz de las pruebas cutáneas o de la inmunoterapia. La aplicación frecuente de compresas húmedas frías en el área y/o el uso de antihistamínicos orales disminuye la molestia. Las reacciones habitualmente desaparecen después de 24 a 36 horas. Se produjeron reacciones locales grandes en aproximadamente 60 % de los pacientes que recibieron inmunoterapia en un estudio clínico. Ninguna de las reacciones locales requirió tratamiento específico; no obstante, en muchos casos, las inyecciones posteriores se aplicaron en dosis iguales que las anteriores o en una dosis reducida. Algunos pacientes tuvieron reacciones locales de magnitud, de manera repetida; lo que desalentó el uso de la dosis inmunoterapéutica.⁴

Véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

Se prevé un leve ardor inmediatamente después de la inyección. Esto, por lo general, se desaparece en 10 a 20 segundos. Véase también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES con respecto al método y la vía de inyección adecuadas.

(2) Reacciones sistémicas

La mayoría de las reacciones sistémicas graves comenzarán después de un período de 30 minutos, pero pueden producirse reacciones sistémicas en cualquier momento después de las pruebas cutáneas o la inmunoterapia. Los síntomas pueden ir desde leves a síntomas con riesgo de muerte por anafilaxia, según se describe en INDICACIONES Y USO.

Si se presta atención a la DOSIFICACIÓN Y la administración, las reacciones sistémicas graves ocurren con poca frecuencia, pero nunca se insistirá lo suficiente en que, en individuos sensibles, cualquier inyección podría provocar un shock anafiláctico. Por lo tanto, es imperativo que los médicos que administren extractos alérgicos comprendan y estén preparados para el tratamiento de reacciones graves.

Véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA para conocer la incidencia clínica de reacciones sistémicas y el curso de acción posterior.

Si, efectivamente, se produce una reacción sistémica o anafiláctica, se debe inyectar clorhidrato de epinefrina 1:1000 vía intramuscular o subcutánea.

DOSIS DE EPINEFRINA

PACIENTES ADULTOS: deben inyectarse de 0,3 a 0,5 mL. Repita dentro de 5 a 10 minutos, de ser necesario.

PACIENTES PEDIÁTRICOS: La dosis inicial habitual es 0,01 mg (mL) por kg de peso corporal o 0,3 mg (mL) por metro cuadrado de área de superficie corporal. La dosis sugerida para lactantes de hasta 2 años es de 0,05 mL a 0,1 mL; para niños de 2 a 6 años, es de 0,15 mL; y para niños de 6 a 12 años, es de 0,2 mL. Las dosis pediátricas únicas no deben superar los 0,3 mg (mL). Las dosis pueden repetirse con una frecuencia no menor que 20 minutos, según la gravedad de la afección y la respuesta del paciente.

Después de la administración de epinefrina, un shock profundo o un colapso vasomotor deben tratarse con líquidos intravenosos y, posiblemente, fármacos vasosactivos. Se debe garantizar la apertura de las vías respiratorias. El oxígeno debe administrarse mediante máscara. Pueden usarse antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores inhalables, teofilina o corticosteroides si es necesario después de que se hayan administrado una cantidad adecuada de epinefrina y asistencia circulatoria.

Debe haber medidas de reanimación de emergencia y personal capacitado en su uso disponibles de inmediato en caso de una reacción sistémica o anafiláctica seria que no responde a las medidas anteriores (Ref. *J. Allergy and Clinical Immunology -Alergia e Inmunología Clínica-*, 77(2): p.271-273, 1986).

Rara vez son necesarias todas las medidas que anteceden; la epinefrina por lo general produce una respuesta inmediata. No obstante, el médico debe estar preparado por adelantado para todas las contingencias. La inmediatez en el inicio de las medidas de tratamiento de emergencia es de primordial importancia.

Para obtener recomendaciones con respecto a cómo proceder con las dosis de extracto de veneno después de las reacciones sistémicas, consulte ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES Y DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

3. Notificación de eventos adversos.

Informe de eventos adversos en los EE.UU.:

Para informar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Jubilant HollisterStier LLC, al 1-800-495-7437 o en Adverse.

Reactions@jsh.com; o la FDA al 1-800-FDA-1088 o fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program.

Informe de eventos adversos en México:

Teléfono de Proalás: (55)51619900 o email de Proalás: ventas@proalás.mx.

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS en México comuníquese con: Sospecha de reacciones adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gub.mx.

SOBREDOSIS

Véase REACCIONES ADVERSAS.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

(1) General

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse en forma visual para detectar la presencia de partículas y manchas antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Reconstituir y diluir el veneno liofilizado según se indica a continuación. Se debe usar solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %) para reconstituir y diluir los venenos para pruebas cutáneas y tratamiento.

Reconstituya los venenos liofilizados agregando 1,2 mL de solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %) al vial, con una jeringa estéril. Mueva el recipiente para disolver el veneno por completo. NO LO AGITE, ya que puede producir espuma.

Las diluciones (véase la tabla a continuación) deben realizarse en solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %). Deben realizarse en forma precisa y aseptica, con soluciones, viales, jeringas, etc. que sean estériles, y deben mezclarse bien con movimientos circulares. NO AGITAR. Mantener las soluciones madre y las diluciones constantemente a temperaturas de 2° a 8°C.

Volumen del extracto	Concentración del extracto		Volumen del diluyente	=	Concentración de la dilución
1 parte de	100 µg/mL	+	9 partes	=	10 µg/mL
1 parte de	10 µg/mL	+	9 partes	=	1 µg/mL
1 parte de	1 µg/mL	+	9 partes	=	0,1 µg/mL
1 parte de	0,1 µg/mL	+	9 partes	=	0,01 µg/mL
1 parte de	0,01 µg/mL	+	9 partes	=	0,001 µg/mL
1 parte de	0,001 µg/mL	+	9 partes	=	0,0001 µg/mL

Como ejemplo de la tabla de dilución precedente:

Volumen del extracto	Concentración del extracto		Volumen del diluyente	=	Concentración de la dilución
0,2 mL de	100 µg/mL	+	1,8 mL	=	10 µg/mL
0,2 mL de	10 µg/mL	+	1,8 mL	=	1 µg/mL
0,2 mL de	1 µg/mL	+	1,8 mL	=	0,1 µg/mL
0,2 mL de	0,1 µg/mL	+	1,8 mL	=	0,01 µg/mL
0,2 mL de	0,01 µg/mL	+	1,8 mL	=	0,001 µg/mL
0,2 mL de	0,001 µg/mL	+	1,8 mL	=	0,0001 µg/mL

NOTA: Las concentraciones de proteína mixta de veneno de vespídidos deberán ser tres veces las presentadas anteriormente.

USO DE SETS DE DIAGNÓSTICO VENOMIL®

Los sets de diagnóstico Venomil® de Jubilant HollisterStier contienen un vial de proteína de veneno liofilizado que, al ser reconstituido según las instrucciones que figuran a continuación, contendrá 100 µg de veneno o proteína de veneno/mL.

Para usar el set de diagnóstico Venomil® se deben seguir estos pasos:

1. Abrir la caja y retirar el contenido. Es necesario asegurarse de leer toda la hoja de instrucciones del envase, prestando particular atención a las ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS.

2. Retirar el vial con el veneno liofilizado y el vial de diluyente del kit. Extraer 1,3 mL de solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %) del vial de diluyente con una jeringa desechable de 2 o 3 mL. Expulsar un poco de solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %) de la jeringa hasta que queden exactamente 1,2 mL dentro. El resto de la solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %) en el vial del diluyente puede marcarse como "control" y usarse como control negativo para pruebas de punción.

3. Introducir la aguja de la jeringa del diluyente en el vial del veneno y expulsar el diluyente. Retirar la jeringa. Mueva el vial con movimientos circulares para disolver el veneno completamente. NO AGITAR. La agitación puede provocar la formación de espuma en el extracto.

En este punto, se habrá completado la reconstitución del veneno liofilizado. Los productos reconstituidos contienen 100 µg de veneno o proteína por mL. NO USAR ESTA POTENCIA EN PRUEBAS CUTÁNEAS INTRADÉRMICAS. DESECHAR DESPUÉS DE HABER PREPARADO LAS DILUCIONES.

4. Retirar seis etiquetas de vial del kit y marcarlas: 10 µg/mL, 1 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,01 µg/mL, 0,001 µg/mL y 0,0001 µg/mL. Retirar 0,2 mL de extracto de veneno en una jeringa de 1 mL del vial reconstituido en el paso No. 3. Introducir la aguja de la jeringa en un vial de 1,8 mL de solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %). Expulsar lentamente 0,2 mL de veneno dentro del vial. Batucorar o hacer girar para mezclar y etiquetar 10 µg/mL.

5. Retirar 0,2 mL del extracto de veneno de 10 µg/mL e inyectarlo en otro vial de 1,8 mL de solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %). Mezclar y etiquetar 1 µg/mL.

6. Las cuatro diluciones adicionales deben prepararse de la misma manera.

(2) Diagnóstico

Dado que el nivel de IgE contra el veneno de insecto específico puede bajar brevemente después de una reacción a una picadura, los pacientes no deben realizarse pruebas hasta 2 a 4 semanas después de cualquier picadura.

Deben realizarse pruebas cutáneas con los cinco venenos individuales, dado que muchos pacientes tienen sensibilidades múltiples.⁴ Se debe usar proteína mixta de veneno de vespídidos únicamente para tratamiento, no para diagnóstico.

Se deben realizar pruebas de punción antes de las pruebas intradérmicas a fin de determinar la concentración adecuada para las pruebas intradérmicas. Consulte Pruebas intradérmicas. Las pruebas cutáneas (de punción e intradérmica) proporcionan información que ayuda a identificar a los pacientes que deben clasificarse como extremadamente sensibles y que podrían no tolerar la posología sugerida. Véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES de Inmunoterapia.

Tanto en las pruebas de punción como en las intradérmicas, se debe realizar una prueba de control negativo con diluyente solo. También se recomienda una prueba de control positivo de histamina.

La superficie flexora del antebrazo suele ser la ubicación habitual para las pruebas cutáneas. Es importante que se usen una jeringa y una aguja estériles independientes para cada extracto y para cada paciente.

Pruebas de punción: Para realizar las pruebas de punción, se aplica una gota de 1 µg/mL de extracto de veneno en el antebrazo, y se pincha la piel a través de la superficie de la gota con una aguja estéril calibre 27. El pinchazo es superficial y no debería extraer sangre.

Se debe evaluar la respuesta cutánea después de aproximadamente 15 a 20 minutos.

En las pruebas de punción, una reacción positiva (reacción mayor que el control con el diluyente) con una concentración de 1 µg/mL indica un nivel alto de sensibilidad al veneno de prueba.

Pruebas intradérmicas: Los pacientes que tengan una reacción positiva a la prueba de pinchazo con la concentración de 1 µg/mL deberían iniciar pruebas intradérmicas a concentraciones de 0,0001 a 0,001 µg/mL como máximo. Los pacientes con resultados negativos en las pruebas de pinchazo pueden iniciar pruebas intradérmicas a una concentración de 0,001 µg/mL.

Se debería usar una jeringa de tuberculina de 1 mL con una aguja corta calibre 27 a fin de administrar un volumen de 0,05 mL para pruebas intradérmicas. Introducir la aguja en las capas superficiales de la piel, empujar el bisel hacia abajo, hasta que se haya insertado por completo, luego inyectar lentamente una fracción de 0,05 mL de la dilución del veneno, haciendo una pequeña ampolla.

Iniciar las pruebas intradérmicas con la solución más diluida. Si después de 20 minutos no se manifiesta ninguna reacción cutánea, continuar las pruebas intradérmicas incrementando la concentración de a diez hasta que aparezca una reacción de roncha de 5 a 10 mm y eritema de 11 a 20 mm, o hasta que se haya probado una concentración de 1 µg/mL, lo que ocurra primero.

Se debe considerar que un paciente es sensible al veneno de prueba cuando se produzca una respuesta cutánea de una roncha de 5 a 10 mm y eritema de 11 a 20 mm (o mayor) con una concentración de 1 µg/mL o menos,⁴ siempre que esta reacción sea mayor que la del control con el diluyente.

(3) Inmunoterapia

Para obtener el método y la vía de inyección adecuados consulte ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS.

El lugar de inyección más común es la cara lateral del antebrazo.

Los pacientes que tienen sensibilidades a varios venenos deben recibir cada inyección de veneno especificado en un sitio separado. (Excepto, en el caso de que el paciente tenga sensibilidad al veneno de avispa, avispon amarillo y avispon caribeano al mismo tiempo, en cuyo caso se le puede inyectar proteína mixta de veneno de vespídidos, una mezcla igual de los venenos de estos tres vespídidos). Tome en cuenta que preparación de veneno se inyecta en un sitio específico, de modo que la dosis de esa preparación de veneno se pueda ajustar si se produce una reacción local excesiva. En teoría, en pacientes que reciben más de un veneno, existe un mayor riesgo de reacciones sistémicas.

PRECAUCIÓN: La sensibilidad al veneno difiere según el paciente. Por lo tanto, no es posible proporcionar una posología adecuada para todos los pacientes. La posología sugerida que se presenta a continuación se usó en estudios clínicos⁴ y debería ser asociado para la mayoría de los pacientes.

No obstante, EN PACIENTES EXTREMADAMENTE SENSIBLES se debe emplear una posología individualizada que dependerá de la sensibilidad del paciente. Este programa individualizado probablemente incluirá diluciones más suaves y aumentos más bajos entre dosis al avanzar hacia el nivel de mantenimiento (100 µg por veneno).

En la identificación de tales pacientes para clasificarlos como extremadamente sensibles, se considerará muy sensibles a las personas que reaccionen con pruebas cutáneas significativas (ronchas mayores de 5 mm y eritema mayor de 20 mm) con concentraciones de pruebas cutáneas intradérmicas de 0,01 µg/mL o menos, o a los pacientes que experimenten una reacción sistémica a cualquier concentración de veneno en la prueba cutánea.

Posología sugerida para un solo veneno:

Dosis N.º	*Volumen de 1 µg/mL	Dosis N.º	Volumen de 10 µg/mL	Dosis N.º	Volumen de 100 µg/mL
1	0,05 mL	5	0,05 mL	9	0,05 mL
2	0,10 mL	6	0,10 mL	10	0,10 mL
3	0,20 mL	7	0,20 mL	11	0,20 mL
4	0,40 mL	8	0,40 mL	12	0,40 mL
El veneno mixto de vespídidos contendrá			13	0,60 mL	
tres veces la proteína de veneno por mL que se muestra			14	0,80 mL	
en esta tabla.*Véase la sección anterior PRECAUCIÓN.			15	1,00 mL	

POSOLOGÍA ALTERNATIVA DE MANTENIMIENTO

Si se siguió la posología sugerida anteriormente para la dosis N.º 15, se habrá vaciado el tercer vial de veneno. Ahora debería haber tres viales de veneno liofilizado restantes en el set de mantenimiento. Si se desea obtener una dosis de mantenimiento de un volumen menor, los viales restantes pueden reconstituirse con 0,6 mL de solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %) en lugar de los 1,2 mL previamente recomendados. Cuando se usen 0,6 mL para la reconstitución, el volumen de la dosis de mantenimiento pasa a ser de 0,5 mL en vez de 1,0 mL. La inyección de 0,5 mL contendrá 100 mcg de veneno e 0,6 de proteína de veneno.

Se deben tomar precauciones para garantizar que las inyecciones del nivel de mantenimiento de 0,5 mL se administren únicamente de los viales de veneno que se hayan reconstituido con 0,6 mL de diluyente. Cualquier otro volumen usado para la reconstitución no proporcionará 100 mcg de veneno o de proteína de veneno en una dosis de 0,5 mL.

Al avanzar con la posología sugerida o con programas modificados (para pacientes muy sensibles) se recomienda que se administren las inyecciones al menos una vez por semana, como en los estudios clínicos. (Véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA e INDICACIONES Y USO). Al ir aumentando la dosis, es importante que los intervalos entre estas no superen una semana, dado que si son más largos pueden disminuir la tolerancia del paciente al extracto.

Según los estudios clínicos⁴ se sugiere que, si se produce una reacción local sistémica, extremadamente extensa (10 cm o más mientras dura la reacción u otros síntomas locales graves), o una reacción local retardada persistente y grave durante la fase de desarrollo de la dosis, la dosis en la próxima visita debe mantenerse constante (o reducirse, según el criterio de la gravedad de la reacción) como se hizo en el centro de estudios "A", que informó el menor número de reacciones sistémicas durante el curso de la terapia.

Es importante alcanzar la dosis de mantenimiento de 100 µg por veneno (la dosis de mantenimiento para la proteína mixta de veneno de vespídidos es de 300 µg), ya que no hay datos sobre la efectividad de los niveles de mantenimiento por debajo de 100 µg por veneno. Después de alcanzar el nivel de mantenimiento (100 µg por veneno), se recomienda administrar una segunda inyección de mantenimiento en un intervalo de 1 semana y una tercera en un intervalo de 2 semanas. Para continuar con el mantenimiento, administre la siguiente inyección en un intervalo de 3 semanas, y luego mensualmente.

Véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA e INDICACIONES Y USO para obtener información adicional con respecto a los estudios clínicos sobre los que se basan las recomendaciones que anteceden. La duración óptima de la inmunoterapia se desconoce, por lo que las recomendaciones actuales indican que se continúen las inyecciones de mantenimiento en forma indefinida, todo el año, particularmente en pacientes que experimenten anafilaxis con riesgo de muerte después de picaduras de insecto.

Uso pediátrico

La dosis para la población pediátrica es la misma que para los adultos. (Consulte PRECAUCIONES).

Uso geriátrico

La dosis para pacientes de edad avanzada es la misma que para pacientes adultos de menos de 65 años.¹⁹ (Consulte PRECAUCIONES).

PRESENTACIÓN

Los productos con veneno de himenópteros de Jubilant HollisterStier estériles y liofilizados se suministran en viales sellados al vacío que contienen extracto de veneno y excipientes: manitol (para proteína de veneno de vespídidos), y manitol y cloruro de sodio (para veneno de abeja). (Véase el cuadro que figura en DESCRIPCIÓN o la lista de precios de productos para alergias más reciente para obtener las medidas y el contenido de los viales). El líquido reconstituyente [solución salina estéril de albúmina con fenol (0,4 %)] viene con el kit Venomil[®] y también se encuentra disponible por separado. (Nota: los kits de diagnóstico también contienen viales vacíos esterilizados).

Almacenamiento: Conservar el producto con veneno liofilizado y reconstituido y las diluciones de veneno a temperaturas de 2 a 8 °C, y mantenerlos en este rango de temperatura durante el uso en el consultorio.

GARANTÍA LIMITADA

Una cantidad de factores fuera de nuestro control podría reducir la eficacia de este producto o, incluso, provocar un efecto negativo después de su uso. Entre ellos, se incluye el almacenamiento y la manipulación después de haber sido entregado, el diagnóstico, la administración de la dosis, el modo de administración y las diferencias biológicas entre los pacientes en particular. Debido a estos factores, es importante que este producto se conserve en forma adecuada y que se sigan las instrucciones atentamente durante el uso.

No se otorga ninguna garantía, expresa o implícita, incluyendo cualquier garantía de comercializabilidad o idoneidad. Los representantes de la Compañía no están autorizados a modificar los términos o el contenido de ninguna etiqueta impresa del producto, incluyendo el prospecto, excepto mediante un aviso impreso de la sede de la Compañía. El médico prescriptor y el usuario de este producto deben aceptar los términos del presente.

REFERENCIAS

- Lockey, Richard F., Linda M. Benedict, Paul C. Turkeltaub, Samuel C. Bukantz, Samuel C. Turkeltaub, Samuel C. Bukantz. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). < Muertes por inmunoterapia (IT) y pruebas cutáneas (ST) > J. Allergy Clin. Immunol. 79 (4): 660-677, 1987.
- Jacobs, Robert L., Geoffrey W. Rake, Jr., et. al. Potentialized anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. < Anafilaxia potenciada en pacientes con bloque beta-adrenérgico inducido por fármacos. > J. Allergy Clin. Immunol. 68 (2): 125-127, agosto de 1981.
- Hunt, K. J., M. D. Valentine, A. K. Sobotka, L. M. Lichtenstein. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. < Un ensayo controlado de inmunoterapia en hipersensibilidad a insectos > New Eng. J. Med. 299: 157-161, 27 de julio de 1978.
- Summary of data from BB-IND 1292 clinical studies. < Resumen de datos de estudios clínicos BB-IND 1292 > 1978-79, on Hollister-Stier products.
- Amodio, F., L. Markley, M. D. Valentine, A. K. Sobotka, L. M. Lichtenstein. Maintenance immunotherapy for Hymenoptera sensitivity. < Inmunoterapia de mantenimiento para la sensibilidad de himenópteros > J. Allergy Clin. Immunol. 61 (3): 134, 1978.
- Reisman, R. E. Allergy Principles and Practice. < Principios de alergia y práctica > E. Middleton, C. E. Reed, E. F. Ellis, ed. C. W. Mosby Co., 1978.
- Sobotka, A. K., N. F. Adkinson, Jr., M. D. Valentine, L. M. Lichtenstein. Allergy to insect stings. IV. Diagnosis by R.A.S.T. < Alergia a picaduras de insectos. IV. Diagnóstico por R.A.S.T. > J. Immunol. 121 (6): 2477-2484, 1978.
- Hunt, K. J., M. D. Valentine, A. K. Sobotka, L. M. Lichtenstein. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with Hymenoptera venoms. < Diagnóstico de alergia a insectos que pican mediante pruebas cutáneas con venenos de himenópteros > Annals Int. Med. 85: 56-59, 1976.
- Annals of Allergy, Asthma & Immunology. Inhibitors of angiotensin II: Potential hazards for patients at risk for anaphylaxis. < Inhibidores de la angiotensina II: riesgos potenciales para pacientes con riesgo de anafilaxia > Editorial. 78: 527-529, junio de 1997.
- Pharm. Ind. (Alemania). Anaphylactoid reactions in patients treated with ACE inhibitor treatment in combination with desensitization treatment or after insect bites. < Reacciones anafilactoides en pacientes tratados con el tratamiento con inhibidores de la ECA en combinación con el tratamiento de desensibilización o después de picaduras de insectos > 56 (9): D2229-227, 1994.
- Tanon-De-Lara, J. M., et al. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. < Inhibidores de la ECA y reacciones anafilactoides durante la inmunoterapia con veneno > The Lancet (Reino Unido). 340(8824): 908, 10 de octubre de 1992.
- Weinstein, A. M., B. D. Dubin, W. K. Podelski, S. L. Spector, R. S. Farr. Asthma and pregnancy. < Asma y embarazo > JAMA. 124 (11): 1161-1165, 1973.
- Reid, M., J. R. F. Lockey, P. C. Turkeltaub, T. A. E. Platts-Mills. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. < Encuesta de muertes por pruebas cutáneas e inmunoterapia > J. Allergy Clin. Immunol. 92 (1): 6-15, julio de 1993.
- Reid, M., J., G. Gurka. Deaths associated with skin testing and immunotherapy. < Muertes asociadas con pruebas cutáneas e inmunoterapia. > J. Allergy Clin. Immunol. 97 (1) Part 3:231, Abstract 195, enero de 1996.
- Thompson, R. A., et al. Report of a WHO/IUIS working group. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). < El estado actual de la inmunoterapia con alérgenos (hiposensibilización) > Allergy. 44: 369-379, 1989.
- Malling, H. J., B. Weeke, et al. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. < La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica. > Position Papers. Allergy. 48 (Supplement 14): 9-82, 1993.
- Pipkorn, Ulfr. Pharmacological influence of anti-allergic medication on In Vivo allergen testing. < Influencia farmacológica de la medicación antialérgica en las pruebas de alérgenos in vivo > Allergy. 43: 81-86, 1988.
- Andersson, M., U. Pipkorn. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. < Inhibición de la reacción alérgica inmediata dérmica a través del tratamiento prolongado con glucocorticosteroides tópicos. > J. Allergy Clin. Immunol. 79 (2): 345-349, febrero de 1987.
- Rao, Kamini S., et al. Duration of suppressive effect of tricyclic anti-depressants on histamine induced wheal and flare reactions on human skin. < Duración del efecto supresor de los antidepressivos tricíclicos sobre las reacciones de ronchas y erupciones inducidas por histamina en la piel humana > J. Allergy Clin. Immunol. 82: 752-757, noviembre de 1988.
- Pipkorn, Ulfr, M. Andersson. Topical dermal anesthesia inhibits the flare but not the wheal response to allergen and histamine in the skin prick test. < La anestesia cutánea tópica inhibe el brote pero no la respuesta de la roncha al alergeno y la histamina en la prueba de pinchazo > Clinical Allergy. 17: 307-311, 1987.
- DaBuske, L.M., C. J. Ling, A.L. Shaffer. Special problems regarding allergy immunotherapy. < Problemas especiales relacionados con la inmunoterapia con alergia. > Immunol. Allergy Clin. North Am. (USA). 12 (1): 145-175, 1992.
- Graft, D., K. Schubert, A. Kagey-Sobotka, K. Kwitkovich, Y. Niv, L. Lichtenstein, M. Valentine. Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. < Evaluación de la inmunoterapia prolongada con veneno en niños. > J. Allergy Clin. Immunol. 80 (2): 162-169, agosto de 1987.
- Peebles, Ray Stokes, Jr., B. Bochner, Howard J. Zeitz, ed. Anaphylaxis in the elderly. < Anafilaxia en adultos ancianos > Immunol. Allergy Clin. of North Am. 13 (3): 627-646, agosto de 1993.

**TABLA DE DOSIFICACIÓN SUGERIDA
PARA PRODUCTOS CON VENENO DE HIMENÓPTEROS**

Posología para inmunoterapia

Dr.	Paciente		Producto con veneno		No. de lote:	
Dosis N.º	*Volumen de 1 µg/mL	Dosis N.º	Volumen de 10 µg/mL	Dosis N.º	Volumen de 100 µg/mL	PRECAUCIÓN
1	0,05 mL	5	0,05 mL	9	0,05 mL	Véanse INDICACIONES Y USO, TRATAMIENTO, y DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN en esta Hoja de INSTRUCCIONES.
2	0,10 mL	6	0,10 mL	10	0,10 mL	
3	0,20 mL	7	0,20 mL	11	0,20 mL	
4	0,40 mL	8	0,40 mL	12	0,40 mL	
				13	0,60 mL	
				14	0,80 mL	
				15	1,00 mL	

El extracto de veneno mixto de vespídidos contiene tres veces la proteína de veneno por mL que se muestra en esta tabla. *Véanse las secciones PRECAUCIÓN (en DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN), Inmunoterapia.


N. DE DOSIS	DILUCIÓN	mL	FECHA	OBSERVACIONES
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				

NOTA: Se puede producir una pérdida mínima del contenido del vial después de haber pinchado varias veces el tapón si se inyecta una cantidad excesiva de aire en el vial. Para prevenir pérdidas, evite la acumulación de presión de aire o conserve el vial vertical.
Para volver a solicitar el producto con veneno, corte por la línea punteada y envíe a la dirección de Spokane indicada.

Nombre del médico: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____

Abeja _____
Avispa _____
Avispón amarillo _____
Avispón cariblanco _____
Avispa común _____
Mezcla de vespídidos _____
Diluyente _____

(Firma del médico)



HollisterStier
Allergy

Jubilant HollisterStier LLC
P.O. Box 3145
Spokane, WA 99220 USA
hsallergy.com
N.º de licencia en los EE.UU.: 1272

Julio 2022