

INSTRUCTIONS AND DOSAGE SCHEDULE

ALLERGENIC EXTRACTS STANDARDIZED GRASS POLLEN (glycerinated)



HollisterStier
Allergy

385407-H08

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.

Allergenic extracts may potentially elicit a severe life-threatening systemic reaction, rarely resulting in death¹. 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 and cautioned to contact the physician's office if symptoms occur. See ADVERSE REACTION, Section 3, of this insert for information regarding adverse event reporting.

Standardized glycerinated extracts may differ in potency from regular extracts and therefore, are not directly interchangeable with non-standardized extracts, or other manufacturers' products.

Note: BAU/mL Standardized grass pollens are not interchangeable with any other grass pollen products.

This product should never be injected intravenously.

Patients with cardiovascular diseases 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

Refer also to the CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS and OVERDOSE Sections for further discussion.

DESCRIPTION: The grass pollens available in standardized form are: Bermuda Grass (*Cynodon dactylon*), Orchard Grass (*Dactylis glomerata*), Perennial Ryegrass (*Lolium perenne*), Timothy Grass (*Phleum pratense*), Redtop Grass (*Agrostis alba*), Kentucky Bluegrass (*Poa pratensis*), Meadow Fescue (*Festuca elatior*), and Sweet Vernalgrass (*Anthoxanthum odoratum*). The pollen extracts are intended for subcutaneous injection for immunotherapy; and intradermal and prick or puncture for diagnosis. Pollen extracts are sterile solutions containing the extractables of pollens, 0.5% Sodium Chloride, 0.275% Sodium Bicarbonate, and 50% Glycerin by volume as a preservative. Source material for the extracts is collected using techniques such as water set or vacuuming. Source material for allergenic extracts contains no more than a total of 1% of detectable foreign materials (99% pollen purity).

Note: BAU/mL Standardized grass pollens are not interchangeable with any other grass pollen products.

PRODUCT CONCENTRATION:

1. Bioequivalent Allergy Units.

These allergenic extracts are labeled in Bioequivalent Allergy Units/mL (BAU/mL) based on their comparison (by ELISA Competition) to Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration (FDA) Reference Preparations.² The FDA reference extracts have been assigned Bioequivalent Allergy Units based on the CBER ID_{EAL} method.³ Briefly, highly sensitive patients are skin tested to the reference preparation using an intradermal technique employing 3-fold extract dilutions. Depending on the dilution which elicits a summation of erythema diameter of 50mm (D₅₀), Bioequivalent Allergy Units are assigned as follows:

BAU/mL	Intradermal Mean Dilution	D ₅₀
100,000	1:5,000,000	13-14.9
10,000	1:500,000	11-12.9
1,000	1:50,000	9-10.9

The vial potency of Mixtures of Standardized Grasses is calculated by summation of the BAU/mL values of the components of the ingredient list which expresses the potency of each component per mL of the mixture.

2. Concentrate.

a. Concentrate label terminology applies to allergenic extract Custom Mixtures where the individual allergens being combined vary in strength or the designation of strength.

e.g.	Concentrate
50%	Johnson Grass 1:20 w/v
25%	Kentucky Bluegrass 100,000 BAU/mL
25%	Std. Mite D. farinae 10,000 AU/mL

Should the physician choose to calculate the actual strength of each component in the

"Concentrate" mixture, the following formulation may be used:

$$\text{Actual Allergen Strength in Concentrate Mixture} = \frac{\text{Allergen Manufacturing Strength}}{\text{Allergen in Formulation (by volume or parts)}} \times \text{Allergen in Formulation}$$

b. In the list of components portion of the product label for Stock Mixtures Containing Standardized Grasses, the potency of each component is calculated to express the potency of each component per 1 mL of the mixture. Vial potency is expressed as concentrate, or as a volume/volume dilution of concentrate.

CLINICAL PHARMACOLOGY:²⁰ The mechanisms by which hyposensitization is achieved are not completely understood. It has been shown that repeated injections of appropriate allergenic extracts will ameliorate the intensity of allergic symptoms upon contact with the allergen.^{4, 7, 8, 9} Clinical studies which address the efficacy of immunotherapy are available. The allergens which have been studied are cat, mite, and some pollen extracts.^{10, 11, 12, 13, 14, 15}

IgE antibodies bound to receptors on mast cell membranes are required for the allergic reaction, and their level is probably related to serum IgE concentrations. Immunotherapy has been associated with decreased levels of IgE, and also with increases in allergen specific IgG "blocking" antibody.

The histamine release response of circulating basophils to a specific allergen is reduced in some patients by immunotherapy, but the mechanism of this change is not yet clear.

The relationships among changes in blocking antibody, reaginic antibody, and mediator-releasing cells, and successful immunotherapy need study and clarification.

The CBER has evaluated the potency of eight grass pollen extract reference preparations and assigned potency units (BAU/mL) to each.² The CBER clinical results follow in Table 1. Puncture data were obtained using a bifurcated needle.

TABLE 1
PUNCTURE AND INTRADERMAL DATA WITH CBER GRASS REFERENCES²
A. Puncture Data with 10,000 BAU/mL Grass Extracts

Reference Pollen	Sum of Erythema (mm)			Sum of Wheal (mm)		
	N	Mean	Range	Mean	Range	
Bermuda Grass – <i>Cynodon dactylon</i>	15	90.3	43-123	15.7	7-31	
Kentucky Bluegrass (June) – <i>Poa pratensis</i>	15	77.3	47-107	15.9	6-28	
Meadow Fescue – <i>Festuca elatior</i>	15	81.1	57-115	11.9	7-22	
Orchard Grass – <i>Dactylis glomerata</i>	15	84.3	57-111	14.1	9-19	
Perennial Ryegrass – <i>Lolium perenne</i>	15	92.3	73-135	17.5	6-36	
Redtop – <i>Agrostis gigantea (alba)</i>	15	77.1	42-98	14.1	8-19	
Sweet Vernalgrass – <i>Anthoxanthum odoratum</i>	15	81.2	28-123	15.7	8-30	
Timothy – <i>Phleum pratense</i>	15	88.3	51-109	16.9	8-40	

B. Intradermal Dose of CBER Grass References for 50mm Sum of Erythema (BAU₅₀)

Reference Pollen	Mean	BAU ₅₀ /mL Range
Bermuda Grass – <i>Cynodon dactylon</i>	0.02	0.4-0.0003
Kentucky Bluegrass (June) – <i>Poa pratensis</i>	0.02	0.1-0.004
Meadow Fescue – <i>Festuca elatior</i>	0.02	0.9-0.002
Orchard Grass – <i>Dactylis glomerata</i>	0.02	1.9-0.002
Perennial Ryegrass – <i>Lolium perenne</i>	0.02	0.7-0.002
Redtop – <i>Agrostis gigantea (alba)</i>	0.02	0.8-0.004
Sweet Vernalgrass – <i>Anthoxanthum odoratum</i>	0.02	1.0-0.002
Timothy – <i>Phleum pratense</i>	0.02	0.6-0.002

TABLE 2
**RELATIVE POTENCY OF PREVIOUSLY MANUFACTURED AND DISTRIBUTED
NON-STANDARDIZED GRASSES TO CBER REFERENCE STANDARDS**
Glycerinated (1:20 w/v) and Non-Glycerinated Pollen Extracts (1:10 w/v)

Pollen	# of Lots Tested	# of Jubilant HollisterStier LLC				Calculated BAU/mL Range** (rounded to the nearest 000)
		Lots Relative to the CBER Reference* Less Than	Equal To	Greater Than		
Orchard Grass	20	2	13	5	66,000 - 242,000	
Perennial Ryegrass	17	5	12	0	25,000 - 127,000	
Sweet Vernalgrass	13	1	12	0	73,000 - 110,000	
Kentucky Bluegrass	21	8	12	1	32,000 - 145,000	
Redtop	20	5	6	9	13,000 - 402,000	
Meadow Fescue	21	0	1	20	128,000 - 948,000	
Bermuda Grass	22	3	13	6	6,000 - 28,000	
Timothy	19	11	6	2	43,000 - 176,000	

*All CBER reference extracts contain 100,000 BAU/mL except Bermuda Grass which contains 10,000 BAU/mL.
**BAU/mL ranges between 69,900 and 143,100 are considered equivalent to the CBER 100,000 BAU/mL Standard, and between 6,990 and 14,310 for the CBER 10,000 BAU/mL Standard when assays are done in triplicate.

INDICATIONS AND USAGE:^{16, 17, 18, 20} Standardized glycerinated allergenic extracts in potencies of 10,000 BAU/mL and 100,000 BAU/mL are indicated for use in diagnosis and immunotherapy of patients presenting symptoms of allergy (hay fever, rhinitis, etc.) to specific grass pollens. Concentrated extracts must be diluted prior to use in intradermal testing and immunotherapy. The selection of allergenic extracts to be used should be based on a thorough and carefully taken history of hypersensitivity, and confirmed by skin testing.^{27, 28} 10,000 BAU/mL dose form should be used initially for percutaneous testing. If negative, the 100,000 BAU/mL dose can be used.

The use of mixed or unrelated antigens for skin testing is not recommended since, in the case of a positive reaction, it does not indicate which component of the mix is responsible for the reaction, while, in the case of a negative reaction, it fails to indicate whether the individual antigens at full concentration would give a positive reaction. Utilization of such mixes for compounding a treatment may result, in the former case, in administering unnecessary antigens and, in the latter case, in the omission of a needed allergen.

Allergens to which a patient is extremely sensitive should not be included in treatment mixes with allergens to which there is much less sensitivity, but should be administered separately. This allows individualized and better control of dosage increases, including adjustments in dosage becoming necessary after severe reactions which may occur to the highly reactive allergen. Note: BAU/mL Standardized grass pollens are not interchangeable with any other grass pollen products.

CONTRAINDICATIONS: There are no known absolute contraindications to immunotherapy. See PRECAUTIONS and WARNINGS.

Patients with cardiovascular diseases 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

Treat patients only with allergens to which they are allergic as shown by skin test reaction, have a history of symptoms on exposure to the allergen, and are likely to be exposed again.

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

Since there are differences of opinion concerning the possibility of routine immunizations exacerbating autoimmune diseases, immunotherapy should be given cautiously to patients with autoimmune diseases, and only if the risk from exposure to the allergen is greater than the risk of exacerbating the autoimmune process.

WARNINGS: See WARNINGS at the beginning of this instruction sheet.

Allergic reaction should 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; or (3) exposure to excessive amounts of clinically relevant allergen prior to a scheduled injection. Do not start immunotherapy during a period of symptoms due to exposure. Since the individual components of the extract are those to which the patient is allergic, and to which he or she will be exposed, typical allergic symptoms may follow shortly after the injection, particularly when the antigen load from exposure plus the injected antigen exceeds the patient's antigen tolerance. (4) Any evidence of a local or generalized reaction requires a reduction in dosage during the initial stages of immunotherapy, as well as during maintenance therapy.

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

INJECTIONS SHOULD 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.

IF CHANGING TO A DIFFERENT LOT OF STANDARDIZED EXTRACT: Even though it is the same formula and concentration, the first dose of the new extract should not exceed 25% to 50% of the last administered dose from the previous extract.

IF THE STANDARDIZED 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 standardized glycerinated extract therefore should be greatly decreased even though the extract is the same formula and dilution. Initiate therapy as though patient had not been receiving immunotherapy, or determine initial dose by skin test using serial dilutions of the extract. In highly sensitive individuals, the skin test method may be preferable. See DOSAGE AND ADMINISTRATION AND ADVERSE REACTIONS Sections.

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.

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, he 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 for the fresh extract.

IF THE PREVIOUS EXTRACT WAS NON-STANDARDIZED: Standardized extracts differ in potency from non-standardized extracts. Use Table 2 for guidance in selecting dose for switching. To confirm dose selected, side-by-side skin testing of new and old extracts can be carried out. (See CLINICAL PHARMACOLOGY, Table 2.) Initiate therapy as though the patient had not been receiving immunotherapy, or determine initial dose by skin test using serial dilutions of the extract. See PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION Sections below.

IF ANY OTHER CHANGES HAVE BEEN MADE IN THE EXTRACT CONCENTRATE FORMULA: Changes other than those listed above may include situations such as a redistribution of component parts or percentages, a difference in extracting fluid (i.e., change from non-glycerin extracts to 50% glycerin extracts), combining two or more stock concentrates, or any other change.

It should be recognized that any change in formula can affect a patient's tolerance of the treatment. The usual 1/2 of the previous dose for a new extract may produce an adverse reaction; extra dilutions are recommended whenever starting a revised formula. The greater the change, the greater the number of dilutions required.

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, including urticaria, rhinitis, conjunctivitis, wheezing, coughing, angioedema, hypotension, bradycardia, pallor, laryngeal edema, fainting, or even anaphylactic shock and death. Patients should be informed of this, and the precautions should be discussed prior to immunotherapy. (See PRECAUTIONS below.) Severe systemic reactions should be treated as indicated in the ADVERSE REACTIONS Section below.

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.^{19, 20, 21, 22}

Concentrated extracts must be diluted prior to use: See DOSAGE AND ADMINISTRATION Section for detailed instructions on the dilution of standardized glycerinated allergenic extracts.

Allergenic extracts diluted with Albumin Saline with Phenol (0.4%) may be more potent than extracts diluted with diluents which do not contain stabilizers. When switching from non-stabilized to stabilized diluent, consider weaker initial dilutions for both intradermal testing and immunotherapy.

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 graduated in 0.01 mL units should be used to measure each dose from the appropriate dilution. Aseptic techniques should always be employed when injections of allergenic extracts 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. A conservative dosage schedule should be followed by the physician until a pattern of local responses is established which can be used to monitor increases in dosage.

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. 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 EACH TREATMENT INJECTION. Most severe reactions will occur within this time period, and rapid treatment measures should be instituted. See ADVERSE REACTIONS Section 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. Patients should be made to understand the importance of a 30-minute observation period, and be warned to return to the office promptly if symptoms occur after leaving.

3. 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.

4. Pregnancy²³

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

For women who have been getting maintenance doses of allergen without side effect, the occurrence of pregnancy is not an indication to stop immunotherapy.

5. Nursing Mothers

There are no current studies on secretion of the allergenic extract components in human milk, or of their 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.

6. Pediatric Use

Since dosage for the pediatric population is the same as for adults,²¹ 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.

7. 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.⁴

8. Drug Interactions

Patients on non-selective beta blockers may be more reactive to allergens given for diagnosis or treatment, and may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat allergic reactions.¹⁹

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.²³ Topical steroids should be discontinued at the skin test site for at least 2-3 weeks before skin testing.^{23, 24}

Tricyclic antidepressants such as Doxepin should be withheld for at least 7 days before skin testing.²⁵ Topical local anesthetics may suppress the flare responses and should be avoided in skin test sites.²⁶

ADVERSE REACTIONS:

1. Local Reactions

Some erythema, swelling or pruritus at the site of injection are common, the extent varying with the patient. Such reactions should not be considered significant unless they persist for at least 24 hours. Local reactions (erythema or swelling) which exceed 4-5 cm in diameter are not only uncomfortable, but also indicate the possibility of a systemic reaction if dosage is increased. In such cases the dosage should be reduced to the last level not causing the reaction and maintained at this level for two or three treatments before cautiously increasing again.

Large persistent local reactions may be treated by local cold, wet dressings and/or the use of oral antihistamines. They should be considered a warning of possible severe systemic reactions and an indication of the need for temporarily reduced dosages.

A mild burning immediately after the injection is to be expected. This usually leaves in 10 to 20 seconds.

2. Systemic Reactions

With careful attention to dosage and administration, 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.

Other possible systemic reactions which may occur in varying degrees of severity are laryngeal edema, fainting, pallor, bradycardia, hypotension, angioedema, cough, wheezing, conjunctivitis, rhinitis, and urticaria. Adverse reaction frequency data for allergenic extract administration for testing and treatment show that risk is low.^{1, 22}

If a systemic or anaphylactic reaction does occur, apply a tourniquet above the site of injection and inject 1:1,000 epinephrine-hydrochloride intramuscularly or subcutaneously into the opposite arm. Loosen the tourniquet at least every 10 minutes. Do not obstruct arterial blood flow with the tourniquet.

EPINEPHRINE DOSAGE

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

PEDIATRIC DOSAGE: 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 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; the tourniquet and epinephrine usually produce prompt responses. However, the physician should be prepared in advance for all contingencies. Promptness in beginning emergency treatment measures is of utmost importance.

Severe systemic reactions mandate a decrease of at least 50% in the next dose, followed by cautious increases. Repeated systemic reactions, even of a mild nature, are sufficient reason for the cessation of further attempts to increase the reaction-causing dose.

3. Adverse Event Reporting

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

OVERDOSAGE: See ADVERSE REACTIONS Section.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

1. General

Sterile aqueous diluent containing albumin (human) [Albumin Saline with Phenol (0.4%)] or diluent of 50% glycerin may be used when preparing dilutions of the concentrate for immunotherapy. For intradermal testing dilutions, Albumin Saline with Phenol (0.4%) is recommended. Dilutions should be made accurately and aseptically, using sterile diluent, vials, syringes, etc. Mix thoroughly and gently by rocking or swirling.

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

2. Diagnosis

Prick or Puncture Test: To identify highly sensitive individuals and as a safety precaution, it is recommended that a prick or puncture test using a drop of 10,000 BAU/mL extract be performed prior to initiating intradermal testing. If this test is negative, a second prick/puncture test may be performed using a 100,000 BAU/mL extract. Prick tests are performed by placing a drop of extract on the skin and piercing through the drop into the skin with a slight lifting motion. Puncture tests are performed by placing a drop of extract concentrate on the skin and piercing the skin through the drop with a small needle such as a Prick Lancet. Fifteen minutes after puncture is made the diameter of wheal and erythema reactions are measured, and the sensitivity class of the patient determined by Table 3. Less sensitive individuals (Class 0 to 1+) can be tested intradermally with the recommended dilutions of the extract concentrate (See intradermal testing instructions).

Intradermal Test: Patients with a negative prick or puncture test should be tested intradermally with 100 BAU/mL. If this test is negative, a second intradermal test may be performed using a 1,000 BAU/mL extract. The negative control should have glycerin concentration equivalent to the glycerin concentration of the intradermal test solution, not to exceed 5% glycerin.

It is recommended that patients be tested using the intradermal technique only after screening by prick or puncture test. Extract for intradermal testing should be prepared by diluting the stock concentrate, provided in multiple-dose vials, with Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%) (refer to Table 4 in the Immunotherapy section).

To administer the intradermal strength dilutions, a 1 mL tuberculin syringe with a short 27-gauge needle should be used. The needle is inserted intradermally at a 30° angle, bevel down, and 0.02 to 0.05 mL of the extract is injected. Fifteen minutes following injection, the diameter of wheal and erythema reactions are measured, and the patient's sensitivity class is determined by the table below.

Skin tests are graded in terms of the wheal and erythema response noted at 10 to 20 minutes. Wheal and erythema size may be recorded by actual measurement of the extent of both responses.

Refer to Table 3 to determine the skin test sensitivity class. The corresponding ΣE (sum of the longest diameter and the mid-point orthogonal diameters of erythema) is also presented.

TABLE 3
Classification of Skin Test Sensitivity
for Intradermal and Prick or Puncture

Class	Diameter	Wheal Diameter	Erythema Corresponding ΣE
0	<5 mm	<5 mm	<10 mm
±	5-10 mm	5-10 mm	10-20 mm
1+	5-10 mm	11-20 mm	20-40 mm
2+	5-10 mm	21-30 mm	40-60 mm
3+	10-15 mm ^a	31-40 mm	60-80 mm
4+	>15 mm ^a	>40 mm	>80 mm

- a. or with pseudopods
- b. or with many pseudopods

3. Immunotherapy

Allergenic extracts should be administered using a sterile syringe with 0.01 mL gradations and a 25-27 gauge x 1/2" to 5/8" needle. The injections are given subcutaneously. The most common sites of injection are the lateral aspect of the upper arm or thigh. Intracutaneous or intramuscular injections may produce large local reactions which may be very painful.

Dosage of allergenic extracts is a highly individualized matter and varies according to the degree of sensitivity of the patient, his clinical response, and tolerance to the extract administered during the early phases of an injection regimen. The starting dose should be based on skin tests of the extract to be used for immunotherapy. To prepare dilutions for intradermal and therapeutic use, make a 1:10 dilution by adding 1.0 mL of the concentrate to 9.0 mL of Sterile Albumin Saline with Phenol (0.4%). Subsequent serial dilutions are made in a similar manner. (See Table 4.) To determine the starting dose, begin intradermal testing with the most dilute extract preparation. Inject 0.02 mL and read the reaction after 15 minutes. Intradermal testing is continued with increasing concentrations of the extract until a reaction of 11-20 mm erythema (ΣE 20-40 mm) and/or a 5 mm wheal occurs. This concentration at a dose of 0.03 mL then can serve as a starting dose for immunotherapy and be increased by 0.03 mL to as high as 0.12 mL increments each time until 0.3 mL is reached, at which time a dilution 10 times as strong can be used, starting with 0.03 mL. Proceed in this way until a tolerance dose is reached or symptoms are controlled. Suggested maintenance dose is 0.2 mL of the concentrate. Occasionally, higher doses are necessary to relieve symptoms. Special caution is required in administering doses greater than 0.2 mL. The interval between doses normally is 3 to 7 days.

Potencies of 10,000 BAU/mL and 100,000 BAU/mL are available for treatment. The two selections are available to facilitate safe switching by providing flexibility in dosing. For previously untreated patients, initiate treatment using dilutions made from the 10,000 BAU/mL concentrate. If tolerated and symptoms justify a higher dosage, then use of dilutions made from the 100,000 BAU/mL concentrate is warranted. Proceed with caution when using 100,000 BAU/mL in higher doses.

When converting a patient who is currently receiving non-standardized grass pollen extracts, it is recommended that skin testing be performed to compare the potency of the new and old extracts. If you choose not to skin test as recommended, but to continue therapy, the maximum first dose of the new allergenic product should not exceed 10% (1/10) of the previous dose.

This is offered as a suggested schedule for average patients and will be satisfactory in most cases. However, the degree of sensitivity varies in many patients. The size of the dose should be adjusted and should be regulated by the patient's tolerance and reaction. The size of the dose should be decreased if the previous injection resulted in marked local or the slightest general reaction. Another dose should never be given until all local reactions resulting from the previous dose have disappeared.

In some patients, the dosage may be increased more rapidly than called for in the schedule. In seasonal allergies, treatment should be started and the interval between doses regulated so that at least the first twenty doses will have been administered by the time symptoms are expected. Thus, the shorter the interval between the start of immunotherapy and the expected onset of symptoms, the shorter the interval between each dose. Some patients may even tolerate daily doses. A maintenance dose, the largest dose tolerated by the patient that relieves symptoms without producing undesirable local or general reactions, is recommended for most patients. The upper limits of dosage have not been established; however, doses larger than 0.2 mL of the glycerin concentrate may be painful due to the glycerin content. The dosage of allergenic extract does not vary significantly with the respiratory allergic disease under treatment. The size of this dose and the interval between doses will vary and can be adjusted as necessary. Should symptoms develop before the next injection is scheduled, the interval between doses should be decreased. Should allergic symptoms or local reactions develop shortly after the dose is administered, the size of the dose should be decreased. In seasonal allergies, it is often advisable to decrease the dose to one-half or

one-quarter of the maximum dose previously attained if the patient has any seasonal symptoms.

The interval between maintenance doses can be increased gradually from one week to 10 days, to two weeks, to three weeks, or even to four weeks if tolerated. Repeat the doses at a given interval three or four times to check for untoward reactions before further increasing the interval. Protection is lost rapidly if the interval between doses is more than four weeks. (See WARNINGS Section.)

The usual duration of treatment has not been established. A period of two or three years of injection therapy constitutes an average minimum course of treatment.

TABLE 4
TEN-FOLD DILUTION SERIES
Standardized Extracts Labeled 100,000 BAU/mL

Dilution	Extract	+ Diluent	=	BAU/mL Concentration
0	Concentrate	+ 0 mL	=	100,000
1	1 mL concentrate	+ 9 mL	=	10,000
2	1 mL dilution #1	+ 9 mL	=	1,000
3	1 mL dilution #2	+ 9 mL	=	100
4	1 mL dilution #3	+ 9 mL	=	10
5	1 mL dilution #4	+ 9 mL	=	1.0
6	1 mL dilution #5	+ 9 mL	=	0.10
7	1 mL dilution #6	+ 9 mL	=	0.010

4. Pediatric Use

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

5. Geriatric Use

The dose for elderly patients is the same as for adult patients under 65.⁴

HOW SUPPLIED: Standardized allergenic extracts of grass pollens are supplied for diagnostic and therapeutic use:

Diagnostics:

Extracts: Pollens*
Prick/puncture tests, 100,000 BAU/mL [50% glycerin (v/v)] in 5 mL dropper vial.

Bulk Therapeutics [50% glycerin (v/v)] in multiple dose vials:

Extracts: Pollens*
10 mL vial, in strengths of 100,000 BAU/mL and 10,000 BAU/mL
50 mL vial, in strengths of 100,000 BAU/mL and 10,000 BAU/mL

*Bermuda grass, 10,000 BAU/mL only.

Storage:

The expiration date of pollen extract in 50% glycerin is listed on the container label. The extract should be stored at 2° - 8°C. Dilutions containing less than 50% glycerin are less stable and, if loss of potency is suspected, should be checked by skin testing with equal units of a freshly prepared dilution

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. U.S. Food & Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ELISA competition assay (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Methods of Allergenic Products Testing Laboratory, October 1993. CBER Docket No. 94N0012.
3. U.S. Food & Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Data on file.
4. Peebles, Ray Stokes, Jr., B. Bochner, Howard J. Zeltz, et al. Anaphylaxis in the elderly. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 13 (3): 627-646, August 1993.
5. Turkeltaub, P., S. Rastogi. Quantitative intradermal test procedure for evaluation of subject sensitivity to standardized allergenic extracts and for assignment of bioequivalent allergy units to reference preparations using the ID₅₀EAL method, Allergenic Products Testing Laboratory, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), FDA, Revised November 1994.
6. Lowell, F. C., W. Franklin. A "double-blind" study of treatment with aqueous allergenic extracts in cases of allergic rhinitis. *J. Allergy*, 34 (2): 165-182, 1963.
7. Lowell, F. C., W. Franklin. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N. Eng. J. Med.*, 273 (13): 675-679, 1965.
8. Zavaal, V., A. Stajner. Immunologic changes during specific treatment of the atopic state. *II. Acta. Allergol.*, 25 (1): 11-17, 1970.
9. Reisman, R.E., J.L. Wyrzyk, E.E. Adesman. Relationship of immunotherapy, seasonal pollen exposure and clinical response to serum concentrations of total IgE and ragweed-specific IgE. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 48 (6): 721-730, 1975.
10. Taylor, W.W., J.L. Ohman, F. C. Lowell. Immunotherapy in cat-induced asthma; double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 61 (5): 283-287, 1978.
11. Smith, A. P. Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen: trial in asthma induced by house dust. *Br. Med. J.*, 4: 204-206, 1971.
12. Chapman, M.D., T.A.E. Platts-Mills, M. Gabriel, H.K. Ng, W. G. L. Allen, L. E. Hill, A. J. Nunn. Antibody response following prolonged hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 61: 431-440, 1980.
13. Norman, P.S. Postgraduate Course Presentation. An overview of immunotherapy, implications for the future. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 65 (2): 87-96, 1980.
14. Norman, P.S., W. L. Winkenwerder. Maintenance immunotherapy in ragweed hay fever. *J. Allergy*, 74: 273-282, 1971.
15. Norman, P.S., W. L. Winkenwerder, L. M. Lichtenstein. Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E: comparisons with whole pollen extract and placebo. *J. Allergy*, 42: 93-108, 1968.
16. Sheldon, J. M., R. G. Lovell, K. P. Matthews. A Manual of Clinical Allergy. Second Edition. W.B. Saunders, Philadelphia, 1967, pp. 107-112.
17. Sherman, W. B. Hypersensitivity mechanism and management. W. B. Saunders, Philadelphia, 1968, pp. 169-172.
18. Swineford, O. Asthma and Hay Fever. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1971, pp. 148-155.
19. Jacobs, R. L., G. W. Rake, Jr., et al. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J. Allergy and Clin. Immunol.*, 68 (2): 125-127, August 1981.
20. Patterson, Roy, et al. Allergy Principles and Practice, 2nd ed. E. Middleton, Jr., C.E. Reed, E.F. Ellis, Ed., C.V. Mosby Co., 1983, St. Louis, MO, 1983, Chapter 52.
21. Levy, D.A., L.M. Lichtenstein, E.D. Goldstein, and K. Ishizaka. Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy. *J. Clinical Investigation*, 50:360, 1971.
22. Turkeltaub, Paul C., MD, and Peter J. Gergen, MD. The risk of adverse reactions from percutaneous prick-puncture allergen skin testing, venipuncture, and body measurements: data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J. Allergy Clin. Immunol.* 84(6): 886-890, Dec. 1989.

23. Pipkorn, Ulf. Pharmacological influence of anti-allergic medication on *in vivo* allergen testing. *Allergy*. 43: 81-86, 1988.
24. Andersson, M. and 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.
25. Rao, Kamini 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.
26. Pipkorn, Ulf, and 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.
27. Pauli, G., J.C. Bessot, R. Thierry and A. Lamensons. Correlation between skin tests, inhalation tests and specific IgE in a study of 120 subjects to house dust and *D. pteronyssinus*. *Clin. Allergy*. 7: 337, 1977.
28. Murray, A.B., A.C. Ferguson and B.J. Morrison. Diagnosis of house dust mite allergy in asthmatic children. What constitutes positive history? *J. Allergy Clin. Immunol.* 71: 21, 1983.
29. Metzger, W.J., E. Turner and R. Patterson. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 61 (4): 268-272, 1978.
30. 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.
31. 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.
32. Thompson, R.A. et al, report of a WHO/IUIS working group. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). *Allergy*. 44: 369-379, 1989.
33. Malling, H.-J., B. Weeke, et al, The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position Papers. *Allergy*. 48 (Supplement 14): 9-82, 1993.



HollisterStier
Allergy

Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, WA 99207
www.hsallergy.com

U.S. License No. 1272

INSTRUCCIONES Y PROGRAMA DE DOSIS

EXTRACTOS ALERGÉNICOS ESTANDARIZADOS DE POLEN DE PASTO (glicerizados)



HollisterStier
Allergy

385407-H08

ADVERTENCIAS

Este producto está diseñado para ser utilizado únicamente por personal médico acreditado con experiencia en la administración de extractos alérgicos y por personal capacitado para proporcionar tratamiento inmediato de emergencia, en caso de una reacción potencialmente letal. Los extractos alérgicos pueden provocar una reacción sistémica grave que ponga en riesgo la vida, pero esto rara vez resulta en deceso. Por lo tanto, las medidas de emergencia y el personal capacitado en su uso deben estar disponibles de inmediato en caso de que surgiera tal reacción. Se debe indicar a los pacientes cómo reconocer los síntomas de reacciones adversas y se les debe advertir que se comuniquen con el consultorio del médico si presentan síntomas. Consulte REACCIONES ADVERSAS, Sección 3, en este inserto instructivo para obtener información sobre la notificación de eventos adversos.

Los extractos glicerizados estandarizados pueden diferir de los extractos regulares en cuanto a potencia, y, por lo tanto, no son directamente intercambiables con extractos no estandarizados u otros productos de otros fabricantes.

Nota: Los pólenes de pasto estandarizado BAU/mL (unidades de alergia bioequivalentes/mL) no son intercambiables con ningún otro producto de polen de pasto.

Este producto nunca debe inyectarse por vía intravenosa.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares, como asma asintomática inestable dependiente de los esteroides, 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

Para más información, consulte también las Secciones: CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y SOBREDOSIS.

DESCRIPCIÓN: Los pólenes de pastos disponibles de forma estandarizada son: Pasto Bermuda <Bermuda Grass> (*Cynodon dactylon*), Pasto Ovillo <Orchard Grass> (*Dactylis glomerata*), Pasto Bálico <Perennial Ryegrass> (*Lolium perenne*), Pasto Timotea <Timothy Grass> (*Phleum pratense*), Pasto Quila <Redtop Grass> (*Agrostis alba*), Pasto Azul de Kentucky <Kentucky Bluegrass> (*Poa pratensis*), Pasto Festuca <Meadow Fescue> (*Festuca elatior*) y Zacate Primavera <Sweet Vernalgrass> (*Anthoxanthum odoratum*). Los extractos de polen están destinados para inmunoterapia a través de inyección subcutánea o para diagnóstico mediante inyección intradérmica, punción o pinchazo. Los extractos de polen son soluciones estériles que contienen extraíbles de pólenes, cloruro de sodio al 0,5 %, bicarbonato de sodio al 0,275 % y glicerina al 50 % por volumen como conservante. El material fuente de los extractos se recolecta utilizando técnicas como el fraguado de agua o la aspiración. El material fuente de los extractos alérgicos no contiene más de un total de 1 % de materiales extraños detectables (99 % de pureza de polen).

Nota: Los pólenes de pasto estandarizados BAU/mL no son intercambiables con ningún otro producto de polen de pasto.

CONCENTRACIÓN DEL PRODUCTO:

1. Unidades de Alergia Bioequivalentes

Estos extractos alérgicos estandarizados están etiquetados en Unidades de Alergia Bioequivalentes/mL (BAU/mL) en función de su comparación (mediante ELISA competitivo) con los preparados de referencia del Centro para Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. A los extractos de referencia de la FDA se les han asignado unidades de más bioequivalentes según el método CBER ID₅₀ EAL.³ A los pacientes que son altamente sensibles se les realiza la prueba cutánea con la preparación de referencia, utilizando una técnica intradérmica que emplea una triple dilución del extracto. Dependiendo de la dilución que provoca una suma del diámetro del eritema de 50 mm (D₅₀), las Unidades de Alergia Bioequivalentes se asignan de la siguiente manera:

BAU/mL	Media de la Dilución Intradérmica	D50
100 000	1:5 000 000	13-14,9
10 000	1:500 000	11-12,9
1000	1:50 000	9-10,9

La potencia del vial de la Mezcla de Pastos Estandarizados se calcula mediante la suma de los valores de BAU/mL de los componentes de la lista de ingredientes, la cual expresa la potencia de cada componente por mL de mezcla.

2. Concentrado

a. La terminología de la etiqueta sobre el concentrado se aplica al extracto alérgico Mezclas Customizadas en las que los alérgenos individuales que se combinan varían en la concentración o en la designación de la concentración.

	Concentrado
P. ej.	Pasto Johnson 1:20 w/v
50 %	Pasto Azul de Kentucky BAU/mL
25 %	Ácaro estandarizado <i>D. farinae</i> 10 000 AU/mL
25 %	

Si el médico elige calcular la concentración real de cada componente en la mezcla de

"Concentrado", se puede utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración real de alérgenos en la mezcla de concentrado} = \frac{\text{Concentración de fabricación de alérgenos}}{\text{por volumen o partes}} \times \% \text{ de alérgenos en la formulación}$$

b. En la parte de la lista de componentes de la etiqueta del producto para Mezclas de Existencias que Contienen Pastos Estandarizados, la potencia de cada componente se calcula para expresar la potencia de cada componente por 1 mL de mezcla. La potencia del vial se expresa como concentrado, o como volumen / dilución en volumen de concentrado.

b. In the list of components portion of the product label for Stock Mixtures Containing Standardized Grasses, the potency of each component is calculated to express the potency of each component per 1 mL of the mixture. Vial potency is expressed as concentrate, or as a volume/volume dilution of concentrate.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:²⁰ Los mecanismos por los cuales se logra la hiposensibilización no se comprenden completamente. Se ha demostrado que las inyecciones repetidas de extractos alérgicos apropiados, alivian la intensidad de los síntomas alérgicos al entrar en contacto con el alérgeno.^{5,7,8,9} Se encuentran disponibles estudios clínicos que abordan la eficacia de la inmunoterapia. Los alérgenos que se han estudiado son gatos, ácaros y algunos extractos de polen.^{10, 11, 12, 13, 14, 15}

Los anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) unidos a los receptores en las membranas de los mastocitos, son necesarios para la reacción alérgica, y su nivel probablemente esté relacionado con las concentraciones séricas de IgE. La inmunoterapia se ha asociado con niveles disminuidos de IgE, y también con aumentos del anticuerpo "bloqueador" IgG específico del alérgeno.

La respuesta de liberación de histamina de los basófilos circulantes a un alérgeno específico se reduce en algunos pacientes mediante inmunoterapia, pero el mecanismo de este cambio aún no está claro.

Las relaciones entre los cambios en los anticuerpos bloqueadores, anticuerpos reagínicos, células liberadoras de mediadores, e inmunoterapia exitosa requieren estudio y aclaración.

El CBER ha evaluado la potencia de ocho preparaciones de referencia de extracto de polen de pasto y ha asignado unidades de potencia (BAU/mL) a cada una.³ Los resultados clínicos del CBER se presentan en la Tabla 1. Los datos de punción se obtuvieron usando una aguja bifurcada.

TABLA 1

DATOS INTRADÉRMICOS Y DE PUNCIÓN CON REFERENCIAS DE PASTO CBER³ A. Datos de punción con extractos de pasto de 10 000 BAU/mL

Polen de N	Media	Rango	Media	Rango	Suma de eritema (mm)	Suma de roncha (mm)	referencia
Pasto Bermuda – <i>Cynodon dactylon</i>	15	90,3	43-123	15,7	7-31		
Pasto Azul de Kentucky – <i>Poa pratensis</i>	15	77,3	47-107	15,9	6-28		
Pasto Festuca – <i>Festuca elatior</i>	15	81,1	57-115	11,9	7-22		
Pasto Ovillo – <i>Dactylis glomerata</i>	15	84,3	57-111	14,1	9-19		
Pasto Bálico – <i>Lolium perenne</i>	15	92,3	73-135	17,5	6-36		
Pasto Quila – <i>Agrostis gigantea (alba)</i>	15	77,1	42-98	14,1	8-19		
Pasto Zacate Primavera – <i>Anthoxanthum odoratum</i>	15	61,2	28-123	15,7	8-30		
Pasto Timotea – <i>Phleum pratense</i>	15	88,3	51-109	16,9	8-40		

B. Dosis intradérmica de referencias de pasto CBER para la suma de eritema de 50 mm (BAU₅₀)

Polen de referencia	Media	Rango BAU ₅₀ /mL
Pasto Bermuda – <i>Cynodon dactylon</i>	0,02	0,4-0,0003
Pasto Azul de Kentucky – <i>Poa pratensis</i>	0,02	0,1-0,004
Pasto Festuca – <i>Festuca elatior</i>	0,02	0,9-0,002
Pasto Ovillo – <i>Dactylis glomerata</i>	0,02	1,9-0,002
Pasto Bálico – <i>Lolium perenne</i>	0,02	0,7-0,002
Pasto Quila – <i>Agrostis gigantea (alba)</i>	0,02	0,8-0,004
Pasto Zacate Primavera – <i>Anthoxanthum odoratum</i>	0,02	1,0-0,002
Pasto Timotea – <i>Phleum pratense</i>	0,02	0,6-0,002

TABLA 2

POTENCIA RELATIVA DE PASTOS NO ESTANDARIZADOS PREVIAMENTE FABRICADOS Y DISTRIBUIDOS SEGÚN ESTÁNDARES DE REFERENCIA DEL CBER

Extractos de polen glicerizados (1:20 w/v) y no glicerizados (1:10 w/v)

Polen	#de lotes probados	Lotes relativos a la referencia CBER*			Rango de BAU/mL calculado** (Redondeado al más cercano 000)
		Menor que	Igual a	Mayor que	
Pasto Ovillo	20	2	13	5	66 000 - 242 000
Pasto Bálico	17	5	12	0	25 000 - 127 000
Pasto Zacate Primavera	13	1	12	0	73 000 - 110 000
Pasto Azul de Kentucky	21	8	12	1	32 000 - 145 000
Pasto Quila	20	5	6	9	13 000 - 402 000
Pasto Festuca	21	0	1	20	128 000 - 948 000
Pasto Bermuda	22	3	13	6	6 000 - 28 000
Pasto Timotea	19	11	6	2	43 000 - 176 000

*Todos los extractos de referencia CBER contienen 100 000 BAU/mL, excepto Pasto Bermuda que contiene 10 000 BAU/mL.
**Los rangos de BAU/mL entre 69 900 y 143 100 se consideran equivalentes al estándar CBER 100 000 BAU/mL, y entre 6990 y 14 310 para el estándar CBER 10 000 BAU/mL cuando los ensayos se realizan por triplicado.

INDICACIONES Y USO:^{16, 17, 18, 20} Los extractos alérgicos glicerizados estandarizados en potencias de 10 000 BAU/mL y 100 000 BAU/mL están indicados para su uso en el diagnóstico e inmunoterapia de pacientes que presentan síntomas de alergia (fiebre del heno, rinitis, etc.) a pólenes de pasto específicos. Los extractos concentrados deben diluirse antes de su uso en pruebas intradérmicas e inmunoterapia. La selección de los extractos alérgicos que se utilizarán debe basarse en estudio exhaustivo de antecedentes de hipersensibilidad realizado de manera minuciosa, y confirmarse mediante pruebas cutáneas.^{27,28} La forma de dosis de 10 000 BAU/mL debe usarse inicialmente para las pruebas precutáneas. Si es negativo, se puede usar la dosis de 100 000 BAU/mL.

No se recomienda el uso de antígenos mixtos o no relacionados para las pruebas cutáneas, ya que, en el caso de una reacción positiva, no indica qué componente de la mezcla es responsable de la reacción, mientras que, en el caso de una reacción negativa, es incapaz de indicar si los antígenos individuales a concentración completa darían una reacción positiva. La utilización de tales mezclas para la composición de un tratamiento puede dar como resultado, en el primer caso, la administración de antígenos innecesarios y, en el último caso, la omisión de un alérgeno necesario.

Los alérgenos a los que un paciente es extremadamente sensible no deben incluirse en las mezclas de tratamiento con alérgenos a los que este presenta mucha menos sensibilidad, sino que deben administrarse por separado. Esto permite un control individualizado y mejor de los aumentos de dosis, incluidos los ajustes en la dosis que se vuelven necesarios después de reacciones graves que pueden ocurrir al alérgeno altamente reactivo. Nota: Los pólenes de pasto estandarizados BAU/mL no son intercambiables con ningún otro producto de polen de pasto.

CONTRAINDICACIONES: No se conocen contraindicaciones absolutas para la inmunoterapia. Sin embargo, consulte las Secciones PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS.

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

Trate a los pacientes solo con alérgenos a los que son alérgicos, como lo demuestra la reacción de la prueba cutánea, que tengan antecedentes de síntomas de exposición al alérgeno y a los que es probable que vuelvan a estar expuestos.

Se debe evitar cualquier inyección, incluida la inmunoterapia, en pacientes con tendencia a sufrir hemorragias. Dado que existen diferencias de opinión sobre la posibilidad de que las inmunizaciones de rutina agraven las enfermedades autoinmunes, la inmunoterapia se debe administrar con precaución a los pacientes con enfermedades autoinmunes, y se debe hacer únicamente si el riesgo de exposición al alérgeno es mayor que el riesgo de agravar el proceso autoinmune.

ADVERTENCIAS: Consulte las ADVERTENCIAS al comienzo de esta hoja de instrucciones.

Se debe suspender temporalmente el extracto en los pacientes o se debe bajar la dosis si existe alguno de los siguientes cuadros clínicos (1) síntomas graves de rinitis o asma; (2) infección o gripe acompañada de fiebre; o (3) exposición a cantidades excesivas de alérgenos clínicamente pertinentes antes de una inyección programada. No comience la inmunoterapia durante un período de síntomas causado por exposición. Dado que los componentes individuales del extracto son aquellos a los que el paciente es alérgico y a los que estará expuesto pueden aparecer síntomas alérgicos típicos poco después de la inyección, particularmente cuando la carga de antígeno de exposición más el antígeno inyectado exceda la tolerancia del paciente al antígeno; (4) cualquier evidencia de una reacción local o generalizada requiere una reducción de la dosis durante las etapas iniciales de la inmunoterapia, así como durante la terapia de mantenimiento.

EL CONCENTRADO NO DEBE INYECTARSE EN NINGÚN MOMENTO A MENOS QUE YA SE HAYA ESTABLECIDO LA TOLERANCIA. PARA LAS PRUEBAS INTRADERMICAS, DILUYA EXTRACTOS CONCENTRADOS CON ALBÚMINA ESTÉRIL SALINA CON FENOL (0,4 %).

LAS INYECCIONES NUNCA DEBEN ADMINISTRARSE POR VÍA INTRAVENOSA. Se recomienda la inyección subcutánea. Las inyecciones intracutáneas o intramusculares pueden producir reacciones locales extensas o ser excesivamente dolorosas.

DESPUÉS DE INSERTAR LA AGUJA SUBCUTÁNEA, PERO ANTES DE LA INYECCIÓN, SIEMPRE RETRAIGA EL ÉMBOLO LIGERAMENTE. SI APARECE SANGRE EN LA JERINGA, CAMBIE LA AGUJA Y ADMINISTRE LA INYECCIÓN EN OTRO SITIO.

SI CAMBIA A UN LOTE DIFERENTE DE EXTRACTO ESTANDARIZADO: Aunque es la misma fórmula y concentración, la primera dosis del nuevo extracto no debe exceder del 25 % al 50 % de la última dosis administrada del extracto anterior.

SI EL EXTRACTO ESTANDARIZADO USADO PREVIAMENTE ERA DE OTRO FABRICANTE: Dado que los procesos de fabricación y las fuentes de materias primas difieren entre los fabricantes, no se puede asegurar la intercambiabilidad de extractos de diferentes fabricantes. La dosis inicial del extracto glicerinado estandarizado, por lo tanto, debe reducirse considerablemente aunque el extracto tenga la misma fórmula y dilución. Inicie la terapia como si el paciente no hubiera recibido inmunoterapia, o determine la dosis inicial mediante una prueba cutánea utilizando diluciones en serie del extracto. En individuos altamente sensibles, el método de prueba de la piel puede ser preferible. Consulte las Secciones DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS.

SI HA PASADO UN PERÍODO PROLONGADO DESDE LA ÚLTIMA INYECCIÓN: Los pacientes pueden perder tolerancia a las inyecciones de alérgenos durante períodos prolongados entre las dosis. La duración de la tolerancia es una característica individual y varía de paciente a paciente. En general, cuanto más largo sea el lapso en el programa de inyecciones, mayor será la reducción requerida de la dosis. Si el intervalo desde la última dosis es de más de cuatro semanas, realice pruebas cutáneas para determinar la dosis inicial.

SI EL EXTRACTO ANTERIOR ESTABA VENCIDO: El período de datación para los extractos alérgenos indica el tiempo que se espera que mantengan su potencia en condiciones de almacenamiento refrigerado (2-8°C). Durante el almacenamiento de extractos, incluso en condiciones ideales, se produce una pérdida de potencia. Por esta razón, los extractos no deben usarse pasada la fecha de vencimiento. Si un paciente ha estado recibiendo inyecciones de un extracto expirado puede experimentar reacciones locales o sistémicas excesivas cuando se cambia a un extracto nuevo y posiblemente más potente. En general, cuanto más tiempo haya pasado desde que expiró el material, mayor será la reducción de dosis necesaria para el extracto nuevo.

SI EL EXTRACTO ANTERIOR NO ESTABA ESTANDARIZADO: Los extractos estandarizados difieren en potencia de los extractos no estandarizados. Use la Tabla 2 como guía para seleccionar la dosis para el cambio. Para confirmar la dosis seleccionada, se pueden realizar pruebas cutáneas lado a lado de extractos nuevos y viejos. (Consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Tabla 2.) Inicie la terapia como si el paciente no hubiera recibido inmunoterapia, o determine la dosis inicial mediante una prueba cutánea utilizando diluciones en serie del extracto. Consulte las Secciones PRECAUCIONES Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN a continuación.

SI SE HA HECHO CUALQUIER OTRO CAMBIO EN LA FÓRMULA CONCENTRADA DE EXTRACTO: Los cambios que no sean los mencionados anteriormente pueden incluir situaciones como una redistribución de partes componentes o porcentajes, una diferencia en el fluido de extracción (es decir, cambio de extractos sin glicerina a extractos con glicerina al 50 %), la combinación de dos o más concentrados de reserva, o cualquier otro cambio.

Es importante señalar que cualquier cambio en la fórmula puede afectar la tolerancia del paciente al tratamiento. La mitad de la dosis habitual previa para un nuevo extracto puede producir una reacción adversa. Se recomiendan diluciones adicionales cada vez que se inicia una fórmula revisada. Cuanto mayor sea el cambio, mayor será el número de diluciones requeridas.

La selección adecuada de la dosis y la inyección cuidadosa deben prevenir la mayoría de las reacciones sistémicas. Sin embargo, debe recordarse que los extractos alérgenos son muy potentes en personas sensibles y que pueden producirse reacciones sistémicas de diversos grados de gravedad, como urticaria, rinitis, conjuntivitis, sibilancias, tos, angioedema, hipotensión, bradicardia, palidez, edema laríngeo, desmayos, o incluso choque anafiláctico y la muerte. Se debe informar esto a los pacientes y se deben discutir las precauciones antes de iniciar la inmunoterapia. (Consulte PRECAUCIONES a continuación.) Las reacciones sistémicas graves deben tratarse como se indica en REACCIONES ADVERSAS a continuación.

PRECAUCIONES:

1. Generales

La presencia de signos y síntomas asmáticos parece ser un indicador de reacciones graves posterior a las inyecciones de alergia. Una evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias, ya sea mediante la medición del flujo máximo o un procedimiento alternativo, puede proporcionar un indicador útil para la conveniencia de administrar una inyección de alergia.^{1, 30, 31, 32, 33}

Los extractos concentrados deben diluirse antes de su uso: consulte la Sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para obtener instrucciones detalladas sobre la dilución de extractos alérgenos glicerinados estandarizados.

Los extractos alérgenos diluidos con solución salina de albúmina con fenol (0,4 %) pueden ser más potentes que los extractos diluidos con diluyentes que no contienen estabilizadores. Al cambiar de diluyente no estabilizado a uno estabilizado, considere diluciones iniciales más débiles, tanto para pruebas intradérmicas como para inmunoterapia.

Deben usarse soluciones, viales, jeringas, y demás herramientas estériles y deben tomarse precauciones relativas a la asepsia al hacer las diluciones.

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

Se debe usar una jeringa de tuberculina estéril graduada en unidades de 0,01 mL para medir cada dosis de la dilución apropiada. Siempre se deben emplear técnicas relativas a la asepsia cuando se administran inyecciones de extractos alérgicos.

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

Las reacciones del paciente a las inyecciones previas deben revisarse antes de cada nueva inyección. El médico debe seguir un régimen de dosis conservador hasta que se establezca un patrón de respuestas locales que pueda usarse para monitorear los aumentos en la dosificación.

En raras ocasiones se encuentra un paciente que desarrolla reacciones sistémicas a dosis mínimas de alérgenos y que no demuestra una tolerancia creciente a las inyecciones después de varios meses de tratamiento. Si las reacciones sistémicas o las reacciones locales excesivas ocurren persistentemente ante dosis muy pequeñas, se deben detener los esfuerzos de la inmunoterapia.

LOS PACIENTES DEBEN PERMANECER EN OBSERVACIÓN EN EL CONSULTORIO DURANTE 30 MINUTOS DESPUÉS DE CADA INYECCIÓN DE TRATAMIENTO. Las reacciones más graves ocurren dentro de este período, y se deben establecer medidas de tratamiento rápido. Consulte la Sección REACCIONES ADVERSAS para ver tales medidas de tratamiento.

2. Información para pacientes

Se debe instruir a los pacientes para que reconozcan las reacciones adversas a la inmunoterapia y, en particular, de los síntomas de shock. Se debe hacer comprender a los pacientes la importancia de un período de observación de 30 minutos en el consultorio y se les debe advertir que deben regresar al consultorio de inmediato si se presentan síntomas.

3. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha realizado estudios a largo plazo en animales con extractos alérgicos para determinar su potencial de carcinogenicidad, mutagenicidad o deterioro de la fertilidad.

4. Embarazo²⁹

Extractos alérgicos. No se ha realizado estudios de reproducción animal con extractos alérgicos. Tampoco se sabe si los extractos alérgicos pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada o si pueden afectar la capacidad de reproducción. Los extractos alérgicos deben administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Para las mujeres que han estado recibiendo dosis de mantenimiento de alérgenos sin efectos secundarios, el caso de un embarazo no es una indicación para detener la inmunoterapia.

5. Madres en periodo de lactancia

No existen estudios actuales sobre la secreción de los componentes del extracto alérgico en la leche materna o de su efecto en el lactante. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administran extractos alérgicos a una mujer en período de lactancia.

6. Uso pediátrico

Dado que la dosis para la población pediátrica es la misma que para los adultos,²¹ los volúmenes más grandes de solución pueden producir molestias excesivas. Por lo tanto, para lograr la dosis total requerida, puede ser necesario dividir el volumen de la dosis en más de una inyección por visita.

7. Uso geriátrico

Se puede esperar que las reacciones de la inmunoterapia sean las mismas en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más propensos a tomar medicamentos que podrían bloquear el efecto de la epinefrina utilizada para tratar reacciones graves, o podrían ser más sensibles al efecto secundario cardiovascular de la epinefrina debido a una enfermedad cardiovascular preexistente.⁴

8. Interacciones farmacológicas

Los pacientes que toman betabloqueadores no selectivos pueden ser más reactivos a los alérgenos administrados para el diagnóstico o tratamiento, y pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones alérgicas.¹⁹

Ciertos medicamentos pueden disminuir la respuesta cutánea y el eritema provocados por alérgenos e histamina durante períodos variables. Los antihistamínicos convencionales deben suspenderse al menos 5 días antes de la prueba cutánea. Los antihistamínicos de acción prolongada deben suspenderse durante al menos 3 semanas antes de la prueba cutánea.²³ Los esteroides tópicos deben suspenderse en el sitio de la prueba cutánea durante al menos 2-3 semanas antes de la prueba cutánea.^{23, 24}

Los antidepresivos tricíclicos como la Doxepina deben suspenderse al menos 7 días antes de las pruebas cutáneas.²⁵ Los anestésicos locales tópicos pueden suprimir las respuestas de los brotes y deben evitarse en los sitios de pruebas cutáneas.²⁶

REACCIONES ADVERSAS:

1. Reacciones locales

Es común que se produzca eritema, hinchazón o prurito en el sitio de inyección. La extensión varía según el paciente. Tales reacciones no deben considerarse significativas a menos que persistan durante al menos 24 horas. Las reacciones locales (eritema o hinchazón) que superan los 4-5 cm de diámetro no solo son incómodas, sino que también indican la posibilidad de una reacción sistémica si se aumenta la dosis. En tales casos, la dosis debe reducirse al último nivel que no causa la reacción y debe mantenerse a este nivel durante dos o tres tratamientos antes de aumentarla con precaución nuevamente.

Las reacciones locales extensas y persistentes pueden tratarse con apósitos locales fríos y húmedos o con el uso de antihistamínicos orales. Deben considerarse una advertencia de posibles reacciones sistémicas graves y una indicación de la necesidad de dosis reducidas temporalmente.

Suele producirse un ardor leve inmediatamente después de la inyección. Este generalmente desaparece en 10 o 20 segundos.

2. Reacciones sistémicas

Si se presta mucha atención a la dosis y la administración, las reacciones sistémicas ocurren con poca frecuencia, pero no se puede pasar por alto que en individuos sensibles, cualquier inyección podría provocar un shock anafiláctico. Por lo tanto, es imperativo que los médicos que administran extractos alérgicos entiendan y estén preparados para el tratamiento de reacciones graves.

Otras posibles reacciones sistémicas que pueden ocurrir en diversos niveles de gravedad son edema laríngeo, desmayos, palidez, bradicardia, hipotensión, angioedema, tos, sibilancias, conjuntivitis, rinitis y urticaria. Los datos de frecuencia de reacciones adversas en la administración de extractos alérgicos para pruebas y tratamiento muestran que el riesgo es bajo.^{1, 22}

Si se produce una reacción sistémica o anafiláctica, aplique un torniquete sobre el sitio de inyección e inyecte 1:1000 de clorhidrato de epinefrina por vía intramuscular o subcutánea en el brazo opuesto. Afloje el torniquete al menos cada 10 minutos. No obstruya el flujo sanguíneo arterial con el torniquete.

DOSIS DE EPINEFRINA

ADULTO: Se debe inyectar de 0,3 a 0,5 mL. Repita en 5 a 10 minutos si es necesario.

PEDIÁTRICO: La dosis inicial habitual es de 0,01 mg (mL) por kg de peso corporal o 0,3 mg (mL) por metro cuadrado de superficie corporal. La dosis sugerida para infantes de hasta 2 años, es de 0,05 mL a 0,1 mL; para niños de 2 a 6 años, 0,15 mL; y para niños de 6 a 12 años, 0,2 mL. Las dosis pediátricas únicas no deben exceder los 0,3 mg (mL).

Las dosis pueden repetirse con una frecuencia de 20 minutos, según la gravedad del cuadro y la respuesta del paciente.

Posterior a la administración de epinefrina, el shock profundo o el colapso vasomotor deben tratarse con líquidos intravenosos y posiblemente con fármacos vasoactivos. Se debe asegurar la permeabilidad de la vía aérea. El oxígeno debe administrarse mediante máscara. De ser necesario, se pueden usar antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores inhalados, teofilina o corticosteroides después de haber administrado epinefrina y soporte circulatorio adecuados.

Las medidas de reanimación de emergencia y el personal capacitado en su uso deben estar disponibles de inmediato en caso de una reacción sistémica o anafiláctica grave que no responda a las medidas anteriores (*Ref. J. Allergy and Clinical Immunology, <Alergia e Inmunología Clínica> 77 (2): p. 271-273, 1986*).

En raras ocasiones son necesarias todas las medidas anteriores; el torniquete y la epinefrina generalmente producen respuestas rápidas. Sin embargo, el médico debe estar preparado de antemano para todas las contingencias. La rapidez en el inicio de las medidas de tratamiento de emergencia es de suma importancia.

Las reacciones sistémicas graves requieren una disminución de al menos el 50 % en la siguiente dosis, seguida de aumentos moderados. Las reacciones sistémicas repetidas, incluso de naturaleza leve, son razón suficiente para el cese de nuevos intentos de aumentar la dosis que causa la reacción.

3. Informe de Eventos Adversos

Informe de eventos adversos en los EE. UU. Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Jubilant Hollister-Stier LLC, al 1-800-495-7437 o en Adverse.Reactions@jubil.com; o con 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 Proalsa: (55)51619900 o correo electrónico de Proalsa: ventas@proalsa.mx. Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS en México comuníquese con: Sospecha de reacciones adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

SOBREDOISIS: Consulte la Sección REACCIONES ADVERSAS.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

1. General

Se puede utilizar diluyente acuoso estéril que contiene albúmina (humana) [solución salina de albúmina con fenol (0,4 %)] o diluyente de glicerina al 50 % al preparar diluciones del concentrado para inmunoterapia. Para las diluciones de pruebas intradérmicas, se recomienda la solución salina de albúmina con fenol (0,4 %).

Las diluciones se deben hacer de manera precisa y aséptica, utilizando diluyentes, viales, jeringas, etc., estériles. Mezcle por completo y con cuidado, haciendo movimientos de balanceo o giro.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

2. Diagnóstico

Prueba de punción o lanceta: para identificar personas altamente sensibles, y como medida de seguridad, se recomienda realizar una prueba de punción o lanceta con una gota de extracto de 10 000 BAU/mL antes de iniciar la prueba intradérmica. Si esta prueba es negativa, se puede realizar una segunda prueba de punción o lanceta usando un extracto de 100 000 BAU/mL. Las pruebas de lanceta se realizan colocando una gota de extracto en la piel y perforando a través de la gota con un ligero movimiento de elevación. Las pruebas de punción se realizan colocando una gota de concentrado de extracto en la piel y perforando la piel a través de la gota con una aguja pequeña como un punzón Lantetter. Quince minutos después de la punción se mide el diámetro de las reacciones de eritema y ronchas. La clase de sensibilidad del paciente se determina en la Tabla 3. A las personas menos sensibles (Clase 0 a 1+) se les puede hacer la prueba vía intradérmica con las diluciones recomendadas del concentrado de extracto. (Consulte las instrucciones de prueba intradérmica).

Prueba intradérmica: los pacientes con una prueba de lanceta o de punción negativa deben realizarse una prueba intradérmica con 100 BAU/mL. Si esta prueba es negativa, se puede realizar una segunda prueba intradérmica utilizando un extracto de 1000 BAU/mL. El control negativo debe tener una concentración de glicerina equivalente a la concentración de glicerina de la solución de prueba intradérmica, que no exceda el volumen de glicerina al 5 %.

Se recomienda que los pacientes sean evaluados utilizando la técnica intradérmica solo después de la detección por prueba de lanceta o de punción.

El extracto para pruebas intradérmicas se debe preparar diluyendo el concentrado de reserva, provisto en viales de dosis múltiples, con solución salina de albúmina estéril con fenol (0,4 %) (consulte la Tabla 4 en la Sección Inmunoterapia).

Para administrar las diluciones intradérmicas de concentración se debe usar una jeringa de tuberculina de 1 mL con una aguja corta calibre 27. La aguja se inserta por vía intradérmica en un ángulo de 30°, con el biselado hacia abajo y se inyectan entre 0,02 y 0,05 mL del extracto. Quince minutos después de la inyección, se mide el diámetro de las reacciones de eritema y ronchas. La tabla a continuación determina la clase de sensibilidad del paciente.

Las pruebas cutáneas se clasifican en términos de la respuesta de eritema y roncha observada entre los 10 y 20 minutos. El tamaño de la roncha y el eritema puede registrarse mediante la medición real del alcance de ambas respuestas. Consulte la Tabla 3 para determinar la clase de sensibilidad de la prueba cutánea. También se presenta la ΣE correspondiente (suma del diámetro más largo y los diámetros ortogonales del punto medio del eritema).

TABLA 3
Clasificación de la sensibilidad a la prueba cutánea mediante lanceta o punción intradérmica

Clase	Diámetro de la roncha	Diámetro del eritema	ΣE correspondiente
0	<5 mm	<5 mm	<10 mm
±	5-10 mm	5-10 mm	10-20 mm
1+	5-10 mm	11-20 mm	20-40 mm
2+	5-10 mm	21-30 mm	40-60 mm
3+	10-15 mm ^a	31-40 mm	60-80 mm
4+	>15 mm ^b	>40 mm	>80 mm

- a. o conseudópodos
- b. o con muchosseudópodos

3. Inmunoterapia

Los extractos alérgicos se deben administrar usando una jeringa estéril con graduaciones de 0,01 mL y una aguja de calibre 25-27 X 1/2" a 5/8". Las inyecciones se administran por vía subcutánea. Los sitios de inyección más comunes son la cara lateral de la parte superior del brazo o el muslo. Las inyecciones intracutáneas o intramusculares pueden producir reacciones locales extensas que pueden ser muy dolorosas.

La dosis de extractos alérgicos es un asunto altamente individualizado y varía según el grado de sensibilidad del paciente, su respuesta clínica y su tolerancia al extracto administrado durante las primeras fases de un régimen de inyección. La dosis

inicial debe basarse en pruebas cutáneas del extracto que se utilizará para la inmunoterapia. Para preparar diluciones para uso intradérmico y terapéutico, realice una dilución 1:10 agregando 1,0 mL del concentrado a 9,0 mL de solución salina de albúmina estéril con fenol (0,4 %). Las diluciones en serie posteriores se realizan de manera similar. (Consulte la Tabla 4). Para determinar la dosis inicial, comience las pruebas intradérmicas con la preparación de extracto más diluida. Inyecte 0,02 mL y lea la reacción después de 15 minutos. Las pruebas intradérmicas continúan con concentraciones crecientes del extracto hasta que se produce una reacción de eritema de 11-20 mm (ΣE 20-40 mm) o una roncha de 5 mm. Esta concentración a una dosis de 0,03 mL puede servir como dosis inicial para inmunoterapia y aumentarse en intervalos de 0,03 mL a 0,12 mL cada vez hasta alcanzar 0,3 mL, momento en el cual se puede usar una dilución 10 veces más fuerte, comenzando con 0,03 mL. Proceda de esta manera hasta que se alcance una dosis de tolerancia o se controlen los síntomas. La dosis de mantenimiento sugerida es de 0,2 mL del concentrado. Ocasionalmente, se necesitan dosis más altas para aliviar los síntomas. Se requiere precaución especial en la administración de dosis mayores a 0,2 mL. El intervalo entre dosis normalmente es de 3 a 7 días. Potencias de 10 000 BAU/mL y 100 000 BAU/mL están disponibles para tratamiento. Las dos selecciones están disponibles para facilitar el cambio seguro al proporcionar flexibilidad en la dosis. Para pacientes no tratados previamente, inicie el tratamiento utilizando diluciones hechas con el concentrado de 10 000 BAU/mL. Si se tolera y los síntomas justifican una dosis más alta, entonces se justifica el uso de diluciones hechas con el concentrado de 100 000 BAU/mL. Proceda con precaución cuando use 100 000 BAU/mL en dosis más altas.

Al pasar a un paciente que actualmente recibe extractos de polen de pastos no estandarizados a pastos estandarizados, se recomienda realizar pruebas cutáneas para comparar la potencia de los extractos nuevos y viejos. Si elige no realizar la prueba cutánea como se recomienda, pero decide continuar la terapia, la primera dosis máxima del nuevo producto alérgico no debe exceder el 10 % (1/10) de la dosis anterior.

Esto se ofrece como un programa sugerido para pacientes promedio y será satisfactorio en la mayoría de los casos. Sin embargo, el grado de sensibilidad varía en muchos pacientes. El tamaño de la dosis debe ajustarse y debe estar regulado por la tolerancia y la reacción del paciente. El tamaño de la dosis debe disminuirse si la inyección previa dio como resultado una reacción local marcada o la más mínima reacción general. Nunca se debe administrar otra dosis hasta que todas las reacciones locales resultantes de la dosis previa hayan desaparecido.

En algunos pacientes, la dosis puede aumentarse más rápidamente de lo que se requiere en el programa. En las alergias estacionales, se debe comenzar el tratamiento y regular el intervalo entre las dosis para que al menos las primeras veinte dosis se hayan administrado cuando se esperan los síntomas. Por lo tanto, cuanto más corto sea el intervalo entre el inicio de la inmunoterapia y el inicio esperado de los síntomas, más corto será el intervalo entre cada dosis. Algunos pacientes pueden incluso tolerar dosis diarias. Una dosis de mantenimiento, la dosis más alta tolerada por el paciente que alivia los síntomas sin producir reacciones locales o generales indeseables, es la recomendada para la mayoría de los pacientes. No se han establecido los límites máximos de dosis; sin embargo, dosis mayores que 0,2 mL del concentrado glicerinado pueden causar dolor debido al contenido de glicerina. La dosis de extracto alérgico no varía significativamente con la enfermedad alérgica respiratoria en tratamiento. La medida de esta dosis y el intervalo entre dosis varían y se pueden ajustar según sea necesario. En caso de que se presenten síntomas antes de programar la siguiente inyección, se debe disminuir el intervalo entre las dosis. Si se desarrollan síntomas alérgicos o reacciones locales poco después de la administración de la dosis, el tamaño de la dosis debe disminuirse. En las alergias estacionales, a menudo es aconsejable disminuir la dosis a la mitad o la cuarta parte de la dosis máxima alcanzada previamente si el paciente tiene algún síntoma estacional.

El intervalo entre las dosis de mantenimiento se puede aumentar gradualmente de una semana a 10 días, a dos semanas, a tres semanas, o incluso a cuatro semanas si se tolera. Repita las dosis en un intervalo dado, tres o cuatro veces para verificar si hay reacciones adversas antes de aumentar aún más el intervalo. La protección se pierde rápidamente si el intervalo entre dosis es de más de cuatro semanas. (Consulte la Sección ADVERTENCIAS).

No se ha establecido la duración habitual del tratamiento. Un período de dos o tres años de terapia de inyección, constituye un curso mínimo promedio de tratamiento.

TABLA 4
DILUCIÓN SERIADA 1:10
Extractos Estandarizados Etiquetados 100 000 BAU/mL

Dilución	Extracto	+ Diluyente	=	Concentración BAU/mL
0	Concentrado	+ 0 mL	=	100 000
1	1 mL de concentrado	+ 9 mL	=	10 000
2	1 mL de dilución #1	+ 9 mL	=	1000
3	1 mL de dilución #2	+ 9 mL	=	100
4	1 mL de dilución #3	+ 9 mL	=	10
5	1 mL de dilución #4	+ 9 mL	=	1,0
6	1 mL de dilución #5	+ 9 mL	=	0,10
7	1 mL de dilución #6	+ 9 mL	=	0,010

4. Uso pediátrico

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

5. Uso geriátrico

La dosis para pacientes de edad avanzada es la misma que para pacientes adultos menores de 65 años.⁴

PRESENTACIÓN Los extractos alérgicos estandarizados de pólenes de pasto se suministran para uso diagnóstico y terapéutico:

Diagnósticos:

Extractos: pólenes*

Pruebas de lanceta/punción, 100 000 BAU/mL [glicerina al 50 % (v/v)] en un vial con gotero de 5 mL.

Volumen de tratamiento: [glicerina al 50 % (v/v)] en viales de dosis múltiples:

Extractos: pólenes*

Vial de 10 mL, en concentraciones de 100 000 BAU/mL y 10 000 BAU/mL

Vial de 50 mL, en concentraciones de 100 000 BAU/mL y 10 000 BAU/mL

*En Pasto Bermuda, únicamente en 10 000 BAU/mL.

Almacenamiento:

La fecha de vencimiento del extracto de polen en glicerina al 50 % se encuentra en la etiqueta del envase. El extracto debe almacenarse entre los 2 y 8 °C. Las diluciones que contienen menos del 50 % de glicerina son menos estables y, si se sospecha una pérdida de potencia, debe verificarse mediante pruebas cutáneas con unidades iguales de una dilución recién preparada en individuos que se sabe que son alérgicos al polen del césped.

GARANTÍA LIMITADA: Varios factores más allá de nuestro control podrían reducir la eficacia de este producto o incluso provocar un efecto negativo después de su uso. Estos incluyen el almacenamiento y manejo del producto una vez que sale de nuestros manos, diagnóstico, dosis, método de administración y diferencias biológicas en pacientes individuales. Debido a estos factores, es importante que este producto se almacene correctamente y que se sigan las instrucciones cuidadosamente durante su uso.

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

REFERENCIAS

1. Lockey, Richard F., Linda M. Benedict, Paul C. Turkeltaub, Samuel C. Bukantz. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). <Dececos por inmunoterapia (IT) y pruebas cutáneas (ST)> J. Allergy Clin. Immunol., 79 (4): 660-671, 1987.
2. U.S. Food & Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ELISA competition assay (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Methods of Allergic Products Testing Laboratory. <Ensayo mediante ELISA competitivo (Ensayo inmunosorbente ligado a enzimas). Métodos de laboratorio de pruebas de productos alérgicos> October 1993. CBER Docket No. 94N.0012.
3. U.S. Food & Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Data on file. <Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, Datos en archivo>
4. Peebles, Roy Stokes, Jr., B. Dochner, Howard J. Zeltz, ed. Anaphylaxis in the elderly. Immunology and Allergy Clinics of North America. <Anafilaxia en el adulto anciano. Clínicas de inmunología y alergia de América del Norte> 13 (3): 627-646, August 1993.
5. Turkeltaub, P., S. Rastogi. Quantitative intradermal test procedure for evaluation of subject sensitivity to standardized allergenic extracts and for assignment of bioequivalent allergy units to reference preparations using the ID50EAL method. Allergic Products Testing Laboratory, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), FDA. <Procedimiento de prueba intradérmica cuantitativa para la evaluación de la sensibilidad del sujeto a extractos alérgicos estandarizados y para la asignación de Unidades de Alergia Bioequivalentes a preparaciones de referencia utilizando el método ID50EAL, Laboratorio de Pruebas de Productos Alérgicos, Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER), FDA> Revised November 1994.
6. Lowell, F. C., W. Franklin. A "double-blind" study of treatment with aqueous allergenic extracts in cases of allergic rhinitis. <Un estudio "doble ciego" del tratamiento con extractos alérgicos acuosos en casos de rinitis alérgica> J. Allergy, 34 (2): 165-182, 1963.
7. Lowell, F. C., W. Franklin. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. <Un estudio doble ciego de la efectividad y especificidad de la terapia de inyección en la fiebre del heno de ambrosía> N. Eng. J. Med., 273 (13): 675-679, 1965.
8. Zavazzi, V., A. Stajner. Immunologic changes during specific treatment of the atopic state. <Cambios inmunológicos durante el tratamiento específico del estado atópico> II. Acta. Allergol., 25 (1): 11-17, 1970.
9. Reisman, R.E., J.I. Wytych, E.E. Arbesman. Relationship of immunotherapy, seasonal pollen exposure and clinical response to serum concentrations of total IgE and ragweed-specific IgE. <Relación de la inmunoterapia, la exposición al polen estacional y la respuesta clínica a las concentraciones séricas de IgE total e IgE específico de ambrosía> Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 48 (6): 721-730, 1975.
10. Taylor, W.W., J.L. Ohman, F. C. Lowell. Immunotherapy in cat-induced asthma; double-blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine. <Inmunoterapia en el asma inducida por gato: ensayo doble ciego con evaluación de respuestas bronquiales al alérgeno de gato y la histamina> J. Allergy Clin. Immunol., 61 (5): 263-267, 1978.
11. Smith, A. P. Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus antigen: trial in asthma induced by house dust. <Hiposensibilización con el antígeno Dermatophagoides pteronyssinus: ensayo en asma inducido por polvo doméstico> Br. Med. J., 4: 204-206, 1971.
12. Chapman, M.D., T.A.E. Platts-Mills, M. Gabriel, H.K. Ng, W. G. L. Allen, L. E. Hill, A. J. Num. Antibody response following prolonged hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus extract. <Respuesta de anticuerpos después de una hiposensibilización prolongada con extracto de Dermatophagoides pteronyssinus> Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 61: 431-440, 1980.
13. Norman, P.S. Postgraduate Course Presentation. An overview of immunotherapy, implications for the future. <Presentación del Curso de Postgrado. Una visión general de la inmunoterapia, implicaciones para el futuro> J. Allergy Clin. Immunol., 65 (2): 87-96, 1980.
14. Norman, P.S., W. L. Winkenwerder. Maintenance immunotherapy in ragweed hay fever. <Inmunoterapia de mantenimiento en la fiebre del heno de ambrosía> J. Allergy, 74: 273-282, 1971.
15. Norman, P.S., W. L. Winkenwerder, L. M. Lichtenstein. Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E; comparisons with whole pollen extract and placebos. <Inmunoterapia de la fiebre del heno con antígeno E de ambrosía; comparaciones con extracto completo de polen y placebos> J. Allergy, 42: 53-108, 1968.
16. Shelden, J. M., R. G. Lovell, K. P. Matthews. A Manual of Clinical Allergy. <Un manual de alergia clínica> Second Edition. W.B. Saunders, Philadelphia, 1967, pp. 107-112.
17. Sherman, W. B. Hypersensitivity mechanism and management. <Mecanismo de hipersensibilidad y manejo> W. B. Saunders, Philadelphia, 1968, pp. 169-172.
18. Swineford, O. Asthma and Hay Fever. <Asma y fiebre del heno> Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1971, pp. 148-155.
19. Jacobs, R. L., G. W. Rake, Jr., et al. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. <Anafilaxia potenciada en pacientes con bloqueo beta-adrenérgico inducido por fármacos> J. Allergy and Clin. Immunol., 68 (2): 125-127, August 1981.
20. Patterson, Roy, et al. Allergy Principles and Practice, <Principios de alergia y práctica> 2nd ed. E. Middleton, Jr., C.E. Reed, E.F. Ellis, Ed., C.V. Mosby Co., 1983, St. Louis, MO, 1983, Chapter 52.
21. Levy, D.A., L.M. Lichtenstein, E.O. Goldstein, and K. Ishizaka. Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy. <Cambios inmunológicos y celulares que acompañan la terapia de alergia al polen> J. Clinical Investigation, 50:360, 1971.
22. Turkeltaub, Paul C., MD, and Peter J. Gergen, MD. The risk of adverse reactions from percutaneous prick-puncture allergen skin testing, venipuncture, and body measurements: data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey. <El riesgo de reacciones adversas de las pruebas cutáneas alérgicas por punción cutánea percutánea, punción venosa y medidas corporales: datos de la Segunda Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición> 1976-80 (NHANES II). J. Allergy Clin. Immunol., 64(6): 886-890, Dec. 1980.
23. Pipkorn, Ulf. 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.
24. Andersson, M. and 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, February 1987.
25. 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 antidepresivos tricíclicos sobre las reacciones de rochaca y erupciones inducidas por histamina en la piel humana> J. Allergy Clin. Immunol., 82: 752-757, November 1988.
26. Pipkorn, Ulf, and M. Anderson. 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 rochaca al alérgeno y la histamina en la prueba de punción cutánea> Clinical Allergy, 17: 307-311, 1987.
27. Pauli, G., J.C. Bessot, R. Thierry and A. Lamensons. Correlation between skin tests, inhalation tests and specific IgE in a study of 120 subjects to house dust and D. pteronyssinus. <Correlación entre pruebas cutáneas, pruebas de inhalación e IgE específica en un estudio de 120 sujetos con polvo doméstico y D. pteronyssinus> Clin. Allergy, 7: 337, 1977.
28. Murray, A.B., A.C. Ferguson and B.A. Morrison. Diagnosis of house dust mite allergy in asthmatic children. What constitutes positive history? <Diagnóstico de alergia a los ácaros del polvo doméstico en niños asmáticos. ¿Qué constituye un antecedente positivo?> J. Allergy Clin. Immunol. 71: 21, 1983.
29. Metzger, W.J., E. Turner and R. Patterson. The safety of immunotherapy during pregnancy. <La seguridad de la inmunoterapia durante el embarazo> J. Allergy Clin. Immunol. 61 (4): 268-272, 1978.
30. Reid, M.J., R.F. Lockey, P.C. Turkeltaub, T.A.E. Platts-Mills. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. <Encuesta de decesos por pruebas cutáneas e inmunoterapia> J. Allergy Clin. Immunol. 52 (1): 6-15, July 1993.
31. Reid, M.J., G. Gurka. Deaths associated with skin testing and immunotherapy. <Dececos asociados con pruebas cutáneas e inmunoterapia> J. Allergy Clin. Immunol. 97(1) Part 3:231, Abstract 195, January 1996.
32. 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.
33. Malling, H.-J., B. Weeke, et al. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position Papers. <La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica. Papeles de posición> Allergy, 48 (Supplement 14): 9-82, 1993.



Jubilant HollisterStier LLC
Spokane, WA 99207
www.hsallergy.com