



HollisterStier Allergy

# Mold Extract Product Portfolio Recommendations

## **WARNING Important Safety**

**Information** (See full prescribing information for complete boxed warning.)

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 death. Therefore, emergency measures and personnel trained in their use should 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. Standardized glycerinated extracts may be more potent than regular extracts and therefore, are not directly interchangeable with non-standardized extracts, or other manufacturers' products. This product should never be injected intravenously. Refer to the package insert for full prescribing information.

Adverse reactions on our products can be reported by calling 800-495-7437, or by emailing [adversereactions@jubl.com](mailto:adversereactions@jubl.com).

You are encouraged to report negative side effects of prescription drugs to the FDA. Visit [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch), or call 800-FDA-1088.

**After careful review and consideration, HollisterStier Allergy is altering our mold product portfolio offering. We will continue to offer 12 key mold extracts, but will soon discontinue the following mold extracts when current inventory runs out.**

## **Why are we making these changes?**

We are optimizing our portfolio so you get the most consistent supply of the most relevant mold allergens. The significance of *Alternaria*, *Cladosporium* (*Hormodendrum*), *Penicillium*, and *Aspergillus* associated with allergic disease is well-accepted and documented.<sup>1</sup> There is literature supporting the efficacy of allergy immunotherapy for *Alternaria tenuis* (*alternata*)<sup>2</sup> and *Hormodendrum* (*Cladosporium*),<sup>3,4,5,6</sup> but well-designed efficacy studies are lacking for the less prominent mold allergens. Cross-reactivity information and rationale supports some streamlining: the likelihood of cross-reactivity increases between species within closely related taxonomic groups (e.g. Genus and Family).

From a manufacturing perspective, despite significant efforts, we are unable to procure consistent supply of the raw material for some of the lesser used mold allergen extracts.



## The following table includes our recommendations and rationale for substitutions for the mold extracts that will discontinue.

The recommendations were developed by our internal microbiology subject matter expert and allergy medical professionals, including review of published literature.

Discontinued Mold	Recommended Alternative	Rationale for Recommendation
<i>Aspergillus niger</i> (5033)	<i>Aspergillus fumigatus</i> (5021)	Same Family and Genus
<i>Botrytis cinerea</i> (5049)	<b>No alternative to recommend</b>	Treating with other molds likely to adequately cover patients
<i>Curvularia spicifera</i> (5077)	<i>Alternaria tenuis</i> (5009) ( <i>Alternaria alternata</i> )	Same Family
<i>Epidermophyton floccosum</i> (5105)	<b>No alternative to recommend</b>	Treating with other molds likely to adequately cover patients
<i>Rhizopus nigricans</i> (5232)	<i>Mucor racemosus</i> (5145)	Same Family
<i>Stemphylium botryosum</i> (5265)	<i>Alternaria tenuis</i> (5009) ( <i>Alternaria alternata</i> )	Same Family
<i>Trichophyton Mix</i> (5285)	<b>No alternative to recommend</b>	Treating with other molds likely to adequately cover patients
<b>Alternaria-Hormodendrum Mix</b> (5003) ( <i>A. tenuis</i> , <i>H. cladosporioides</i> )	<i>Alternaria tenuis</i> (5009) <i>Hormodendrum cladosporioides</i> (5129)	Individual components still offered
<b>Penicillium Mix</b> (5169) ( <i>P. digitatum</i> , <i>P. expansum</i> , <i>P. roseum</i> , <i>P. notatum</i> )	<i>Penicillium notatum</i> (5209)	Same Family and Genus
<b>Mold Mix 4</b> (5002) ( <i>Alternaria tenuis</i> , <i>Aspergillus Mix</i> ( <i>A. fumigatus</i> , <i>nidulans</i> , <i>niger</i> , <i>terreus</i> ), <i>Hormodendrum cladosporioides</i> , <i>Penicillium Mix</i> ( <i>P. digitatum</i> , <i>expansum</i> , <i>notatum</i> , <i>roseum</i> ))	<b>Create own mix using individual species. See examples on page 3.</b>  <b>OR</b>  <b>Test individual molds and treat individual molds.</b>	<p>The use of fungus extract mixtures, which include species to which patients may not be reactive, should be avoided (Salvaggio et al. JACI 1993)</p> <p>US Practice guidelines recommend that physicians treat with "relevant" allergens. Caution: There is no way to know what is "relevant" when a patient is reacting positive on a skin test with a non-cross-reacting mold mix.</p>
<b>Mold Mix 10</b> (5137) ( <i>Alternaria tenuis</i> , <i>Aspergillus Mix</i> ( <i>A. fumigatus</i> , <i>nidulans</i> , <i>niger</i> , <i>terreus</i> ), <i>Fusarium vasinfectum</i> , <i>Helminthosporium interseminatum</i> , <i>Hormodendrum cladosporioides</i> , <i>Mucor racemosus</i> , <i>Penicillium Mix</i> ( <i>P. digitatum</i> , <i>expansum</i> , <i>notatum</i> , <i>roseum</i> ), <i>Phoma herbarum</i> , <i>Pullularia pullulans</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> )		



## Recommended Alternative

### Making Your Own Mold Mix

Hollisterstier Allergy has two recommended alternatives following the discontinuation of Mold Mix #4 and Mold Mix #10.

- Test and treat for individual molds
- Create your own mix using individual species

To make your own mold mix, refer to the tables below. Acquire 10 mL of each recommended mold to make an alternative vial of Mold Mix #4 or Mold Mix #10. Then, add all individual extract components or cross-reactive species together in equal amounts to a sterile empty vial.

#### EXAMPLE: Mold Mix #4

If you want to make 10 mL of Mold Mix #4, aseptically combine the following:

- 2.5 mL of 5009 *A. tenuis*
- 2.5 mL of 5021 *A. fumigatus*
- 2.5 mL of 5129 *H. cladosporioides*
- 2.5 mL of 5209 *P. notatum*

#### EXAMPLE: Mold Mix #10

If you want to make 10 mL of Mold Mix #10, aseptically combine the following:

- 1 mL of 5009 *A. tenuis*
- 1 mL of 5021 *A. fumigatus*
- 1 mL of 5113 *F. vasinfectum*
- 1 mL of 5125 *H. interseminatum*
- 1 mL of 5129 *H. cladosporioides*
- 1 mL of 5209 *P. notatum*
- 1 mL of 5221 *P. herbarum*
- 1 mL of 5233 *P. pullulans*
- 2 mL of 5145 *M. racemosus*

Please note that 2 mL of *M. racemosus* is recommended. This is due to *M. racemosus* and *R. nigricans* (a discontinued mold) each making up 10% of Mold Mix #10's composition. Therefore, we recommend 20% of your mixture's composition to contain *M. racemosus*. However, some medical professionals will choose to only include 10% of *M. racemosus*, and this approach is also acceptable.





## HollisterStier Mold Extract Product Portfolio Recommendations

### Mold Mix #4 Alternative Recommendation

<b>MOLD MIX #4</b> <b>Mold Genus species</b>	<b>% Composition</b>	<b>Recommended for Making Own Mix</b> (from available components)
<i>Alternaria tenuis</i>	25%	<i>Alternaria tenuis</i> (5009)
<i>Aspergillus</i> – equal mix of <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aspergillus fumigatus</i></li> <li>• <i>Aspergillus nidulans</i></li> <li>• <i>Aspergillus niger</i></li> <li>• <i>Aspergillus terreus</i></li> </ul>	25%	<i>Aspergillus fumigatus</i> (5021)
<i>Hormodendrum cladosporioides</i>	25%	<i>Hormodendrum cladosporioides</i> (5129)
<i>Penicillium</i> – equal mix of <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Penicillium digitatum</i></li> <li>• <i>Penicillium expansum</i></li> <li>• <i>Penicillium notatum</i></li> <li>• <i>Penicillium roseum</i></li> </ul>	25%	<i>Penicillium notatum</i> (5209)

### Mold Mix #10 Alternative Recommendation

<b>MOLD MIX #10</b> <b>Mold Genus species</b>	<b>% Composition</b>	<b>Recommended for Making Own Mix</b>
<i>Alternaria tenuis</i>	10%	<i>Alternaria tenuis</i> (5009) 1:10w/v
<i>Aspergillus</i> – equal mix of <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aspergillus fumigatus</i></li> <li>• <i>Aspergillus nidulans</i></li> <li>• <i>Aspergillus niger</i></li> <li>• <i>Aspergillus terreus</i></li> </ul>	10%	<i>Aspergillus fumigatus</i> (5021)
<i>Fusarium vasinfectum</i>	10%	<i>Fusarium vasinfectum</i> (5113)
<i>Helminthosporium interseminatum</i>	10%	<i>Helminthosporium interseminatum</i> (5125)
<i>Hormodendrum cladosporioides</i>	10%	<i>Hormodendrum cladosporioides</i> (5129)
<i>Muccor racemosus</i>	10%	<i>Muccor racemosus</i> (5145)
<i>Penicillium</i> – equal mix of <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Penicillium digitatum</i></li> <li>• <i>Penicillium expansum</i></li> <li>• <i>Penicillium notatum</i></li> <li>• <i>Penicillium roseum</i></li> </ul>	10%	<i>Penicillium notatum</i> (5209)
<i>Phoma herbarum</i>	10%	<i>Phoma herbarum</i> (5221)
<i>Pullularia pullulans</i>	10%	<i>Pullularia pullulans</i> (5233)
<i>Rhizopus nigricans</i>	10%	ALTERNATIVE: <i>Mucor racemosus</i> (5145) [SAME FAMILY = <i>Mucoraceae</i> ]



## Molds Offered by HollisterStier Allergy

MOLD

HollisterStier will continue to offer the following mold allergenic extracts:

5009	<i>Alternaria tenuis (alternata)</i>
5021	<i>Aspergillus fumigatus</i>
5053	<i>Candida albicans</i>
5057	<i>Cephalosporium acremonium (Sarocladium strictum)</i>
5101	<i>Epicoccum nigrum</i>
5113	<i>Fusarium vasinfectum (Fusarium oxysporum vasinfectum)</i>
5125	<i>Helminthosporium interseminatum (Dendryphiella vinosa)</i>
5129	<i>Hormodendrum cladosporioides (Cladosporium cladosporioides)</i>
5145	<i>Mucor racemosus</i>
5209	<i>Penicillium notatum (Penicillium chrysogenum var. chrysogenum)</i>
5221	<i>Phoma herbarum (Phoma exiguavar, exigua)</i>
5233	<i>Pullularia pullulans (Aureobasidium pullulans var pullutans)</i>



1. Bozek A, and Pyrzlosz K. Immunotherapy of mold allergy: A review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017; 13(10): 2397-2401
2. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
3. Malling HJ, Djurup R. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VII. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with *Cladosporium*. *Allergy* 1988;43:60-70.
4. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy.V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41:507-19.
5. Karlsson R, Agrell B, Dreborg S, et al. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. II. In vitro results. *Allergy* 1986;41:141-50.
6. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A doubleblind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131-40.

**Additional References:**

- Plunkett GA and Bolner ML. Defining the extent of allergenic cross-reactivity among mold species. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(2), Supplement AB254. Abstract 798
- Bowyer P, Fraczek M, Denning DW. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes show widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. *BMC Genomics* 2006; 7:251
- Vojdani A. Cross-reactivity of *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Stachybotrys* antigens using affinity-purified antibodies and immunoassay. *Arch Environ Health* 2004; 59(5): 256-65
- Simon-Nobbe B, Kessler M, Breitenbach M. Cross-Reactivity Between Fungal Enolases. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1), PS336. Abstract 990
- Salvaggio JE, Burge HA, Chapman, JA. Emerging concepts in mold allergy: What is the role of immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:217-22
- Tee RD, Gordon DJ, Taylor AJ N. Cross-reactivity between antigens of fungal extracts studied by RAST inhibition and immunoblot technique. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79(4): 627-633



**HollisterStier**  
Allergy

Phone: 1.800.495.7437

Fax: 1.800.752.6258

Email: [HollisterStier@jubl.com](mailto:HollisterStier@jubl.com)

GET STARTED



# NON-STANDARDIZED ALLERGENIC EXTRACTS

365107-H10

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use **NON-STANDARDIZED ALLERGENIC EXTRACTS (POLLENS, MOLDS, EPIDERMALS AND INSECTS)** safely and effectively. See full prescribing information for **NON-STANDARDIZED ALLERGENIC EXTRACTS (POLLENS, MOLDS, EPIDERMALS AND INSECTS)**.

**NON-STANDARDIZED ALLERGENIC EXTRACTS (POLLENS, MOLDS, EPIDERMALS AND INSECTS)**

Solution for percutaneous, intradermal, or subcutaneous administration. Initial U.S. Approval: 1925

365107-H10

### WARNING: ANAPHYLAXIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Non-standardized allergenic extracts can cause anaphylaxis, including anaphylactic shock and death. (5.1)
- Do not administer to individuals with severe, unstable or uncontrolled asthma, history of severe systemic reaction to the allergen extract when administered for diagnosis or treatment, or with medical conditions that reduce the ability to survive anaphylaxis. (4)
- Observe individuals for at least 30 minutes following administration. Emergency measures and personnel trained in their use must be available in the event of a life-threatening reaction. (5.1)
- Individuals with extreme sensitivity to these products, on an accelerated immunotherapy build-up, switching to another lot, receiving high doses of these products, or exposed to similar allergens may be at increased risk of anaphylaxis. (5.1)
- These products may not be suitable for individuals who may be unresponsive to epinephrine or inhaled bronchodilators, such as those taking beta-blockers. (5.1)

### INDICATIONS AND USAGE

Non-standardized allergenic extracts are indicated for:

- Skin test diagnosis of patients with a clinical history of allergy to the specific corresponding allergens. (1)
- Immunotherapy for the reduction of allergen-induced allergic symptoms confirmed by positive skin test or by in vitro testing for allergen-specific IgE antibodies. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

For percutaneous, intradermal, or subcutaneous use only.

Administration:

- Percutaneous for diagnostic testing.
- Intradermal for diagnostic testing.
- Subcutaneous for immunotherapy.

See full prescribing information for details on dosing and dilution preparation. (2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Non-standardized allergenic extract solutions: stock concentrates, labeled in weight/volume, in a glycerin-preserved extracting fluid, supplied in 5, 10, 30, and 50 mL vials. (3, 16) Refer to the vial label for the product concentration. (11)

### CONTRAINDICATIONS

- Severe, unstable or uncontrolled asthma. (4)
- History of any severe systemic reaction to the allergen extract when administered for diagnosis or treatment. (4)
- Medical conditions that reduce the ability to survive anaphylaxis. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

The risk of anaphylaxis may be increased in the following situations:

- Extreme sensitivity to non-standardized allergenic extracts.

- Concomitant environmental exposure to similar allergens.
- Receipt of high concentrations and volumes of non-standardized allergenic extracts.
- Receipt of an accelerated build-up schedule (e.g., "rush" immunotherapy).
- Changing to another lot of allergen. (5)

### ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions reported for non-standardized allergenic extracts are:

- Local adverse reactions, occurring in 26 to 82% of all patients who receive subcutaneous immunotherapy (e.g., erythema, swelling, pruritus, tenderness and pain at the injection site). (6)
- Systemic adverse reactions, occurring in  $\leq$  7% of patients who receive subcutaneous immunotherapy (e.g., generalized skin erythema, urticaria, pruritus, angioedema, rhinitis, wheezing, laryngeal edema, and hypotension). Systemic reactions may be fatal. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Jubilant HollisterStier at 1-800-495-7437 or Adverse.Reactions@jhs.jubl.com; or the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

### DRUG INTERACTIONS

- Certain medications may decrease skin test wheal and erythema responses, including antihistamines, topical corticosteroids, topical anesthetics, and tricyclic antidepressants. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 2/2022

### FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS

#### WARNING: ANAPHYLAXIS

#### 1. INDICATIONS AND USAGE

#### 2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

##### 2.1 Preparation for Administration

##### 2.2 Diagnostic Testing

##### 2.3 Immunotherapy

#### 3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4. CONTRAINDICATIONS

#### 5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

##### 5.1 Anaphylaxis

##### 5.2 Cross-reactions and Dose Sensitivity

#### 6. ADVERSE REACTIONS

#### 7. DRUG INTERACTIONS

##### 7.1 Antihistamines

##### 7.2 Topical Corticosteroids and Topical Anesthetics

##### 7.3 Tricyclic Antidepressants

#### 8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.1 Pregnancy

##### 8.2 Lactation

##### 8.4 Pediatric Use

##### 8.5 Geriatric Use

#### 11. DESCRIPTION

#### 12. CLINICAL PHARMACOLOGY

##### 12.1 Mechanism of Action

#### 14. CLINICAL STUDIES

#### 15. REFERENCES

#### 16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

#### 17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: ANAPHYLAXIS

Non-standardized allergenic extracts can cause anaphylaxis, including anaphylactic shock and death. (5.1)

Do not administer to individuals with:

- Severe, unstable or uncontrolled asthma;
- History of severe systemic reaction to the allergen extract when administered for diagnosis or treatment;
- Medical conditions that reduce the ability to survive anaphylaxis. (4)

Observe individuals for at least 30 minutes following administration. Emergency measures and personnel trained in their use must be available in the event of a life-threatening reaction. (5.1)

Individuals with extreme sensitivity to these products, on an accelerated immunotherapy build-up, switching to another lot, receiving high doses of these products, or exposed to similar allergens may be at increased risk of anaphylaxis. (5.1)

These products may not be suitable for individuals who may be unresponsive to epinephrine or inhaled bronchodilators, such as those taking beta-blockers. (5.1)

## 1 INDICATIONS AND USAGE

NON-STANDARDIZED ALLERGENIC EXTRACTS are indicated for:

- Skin test diagnosis of individuals with a clinical history of allergy to the specific corresponding allergens.

NON-STANDARDIZED ALLERGENIC EXTRACTS are indicated for:

- Immunotherapy for the reduction of allergen-induced allergic symptoms confirmed by positive skin test or by in vitro testing for allergen specific IgE antibodies for the specific corresponding allergens.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

**For percutaneous, intradermal, or subcutaneous administration only. Do not inject intravenously.**

### 2.1 Preparation for Administration

Appearance is clear to slightly opalescent. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard solution if either of these conditions exist.

Non-standardized allergenic extracts diluted with Albumin Saline with Phenol (0.4%) (stabilized diluent) may be more potent than extracts diluted with diluents that do not contain albumin. When switching from non-stabilized to stabilized diluent, consider less concentrated initial dilutions for both intradermal testing and immunotherapy.

Different formulations, preparations, or new lots of non-standardized allergenic extracts are not interchangeable. Dosing should be adjusted appropriately when formulations, preparations, or lots of non-standardized allergenic extracts are changed [see *Immunotherapy (2.3)* and *Dosage Forms and Strengths (3)*].

Allergenic extracts may be prepared for intradermal (diagnosis) or subcutaneous (immunotherapy) administration by diluting stock concentrates.

- For diluent, use sterile albumin saline with phenol or sterile normal saline with phenol.
- Dilute stock concentrates by a minimum of 100-fold for intradermal testing. Dilutions of 1,000-fold or greater are appropriate starting points for patients with a clinical history of adverse reaction.

To prepare dilutions for intradermal testing and immunotherapy, start with a stock concentrate, and prepare a ten-fold (1:10) dilution by adding 0.5 mL of concentrate to 4.5 mL of sterile aqueous diluent. Prepare subsequent dilutions in a similar manner. (see Table 1).

**Table 1: 10-fold Dilution Series**

Dilution	Extract	Milliliters of Diluent	Dilution Strength (w/v)	Dilution Strength (w/v)	Dilution Strength (w/v)	Dilution Strength (w/v)	Dilution Strength (w/v)
0	Concentrate		1:10	1:20	1:50	1:100	1:650
1	0.5 mL Concentrate	4.5	1:100	1:200	1:500	1:1,000	1:6,500
2	0.5 mL Dilution	4.5	1:1,000	1:2,000	1:5,000	1:10,000	1:65,000
3	0.5 mL Dilution 2	4.5	1:10,000	1:20,000	1:50,000	1:100,000	1:650,000
4	0.5 mL Dilution 3	4.5	1:100,000	1:200,000	1:500,000	1:1,000,000	1:6,500,000
5	0.5 mL Dilution 4	4.5	1:1,000,000	1:2,000,000	1:5,000,000	1:10,000,000	1:65,000,000
6	0.5 mL Dilution 5	4.5	1:10,000,000	1:20,000,000	1:50,000,000	1:100,000,000	1:650,000,000

Note: A lower starting dose and/or less concentrated dilutions may be necessary for highly sensitive patients with a clinical history of sensitivity, or for those who display severe symptoms. [see *Diagnostic Testing (2.2)*, *Percutaneous Skin Testing (2.2.1)* and *Intradermal (Intracutaneous) Skin Test (2.2.2)*].

## 2.2 Diagnostic Testing

Testing is performed to identify patients that exhibit an allergic response at the site of administration. False positive reactions may occur. A positive skin test reaction must be interpreted in the context of the individual's clinical history and known exposure to the allergen.

- Administer percutaneous tests prior to administration of intradermal tests to identify highly sensitive patients.
- Do not use allergen mixes for diagnostic testing because a positive reaction would not permit specific identification of the allergen(s) that elicited the reaction. In addition, a negative reaction would fail to indicate whether an individual component allergen would have elicited a positive reaction at full strength.

### 2.2.1 Percutaneous Skin Testing

#### Dose

Unless an individual is suspected to be at greater risk for anaphylaxis, the initial starting dose is 1 drop (approximately 0.05 mL) of undiluted allergenic extract. For individuals suspected to be at greater risk for anaphylaxis (for example, as indicated by a history of allergen-induced anaphylaxis), initiate percutaneous testing with a sequence of serial 10-fold dilutions of undiluted allergenic extract spaced 15-20 minutes apart [see *Preparation for Administration (2.1)*].

#### Administration

- Percutaneous Test: Place one drop (approximately 0.05 mL) of allergen on the skin and pierce through drop superficially into the skin, lifting slightly. Use a skin test device, such as a sterile needle, lancet, or bifurcated needle.
- Percutaneous Test using self-loading devices: Refer to the manufacturer's product instructions.

Concurrently, use a positive histamine skin test control to identify patients whose recent use of drugs with antihistamine activity may result in a false negative skin test. Apply a 50% glycerin solution as a negative control, to identify false positive responses to the extracting fluid used in the manufacture of allergenic extracts, or due to dermatoglyphism [see *Drug Interactions (7)*].

#### Interpreting Results

For interpretation of percutaneous skin tests, refer to the information provided in Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter.<sup>1</sup> In addition, follow the directions provided with the percutaneous skin test devices. Immediate reactions to histamine typically peak at 8 minutes while allergens peak at 15 minutes.<sup>6</sup>

- The negative control (50% glycerin solution) response should measure <3 mm wheal and ≤10 mm flare.<sup>1</sup>
- Response to positive controls should be at least 3 millimeters larger than the response to the negative control.
- If either the response to the histamine positive control or to the negative control do not meet the criteria above for acceptable wheal size, the results for the allergenic extracts tested at the same time should be considered invalid and be repeated.
- Fire Ant: Percutaneous testing is considered positive when the response occurs at a concentration of 1:100 w/v or less.<sup>4</sup>

### 2.2.2 Intradermal (Intracutaneous) Skin Test

Always perform percutaneous tests prior to intradermal skin tests.<sup>1,2</sup>

#### Dose

Perform intradermal tests with at least 100-fold less concentrated solutions than the stock concentrates used in percutaneous tests [see *Preparation and Administration (2.1)*].

Fire Ant: Use 0.02 mL of a 1:100,000 v/v dilution of the concentrate for intradermal tests. Very sensitive individuals such as those who have had nearly fatal anaphylactic reactions may not tolerate even 1:100,000 v/v dilution of concentrate as a starting point. These patients should be tested with a 1:10,000,000 v/v dilution of concentrate [see *Preparation for Administration (2.1)*].

Use intradermal tests following a negative or equivocal percutaneous test when the patient continues to report a history of symptoms following exposure to a specific allergen.

#### Administration

Intradermally inject 0.02 mL of the allergen using a 1 mL intradermal testing



syringe with a 26 or 27 gauge, 1/2" or 3/8" needle with intradermal bevel, graduated in 0.01 units. Insert needle at a 30° angle, bevel down.

Test concurrently with a positive histamine control at intradermal strength (0.1 mg/mL of histamine base) and an aqueous buffer negative control (Sterile Albumin Saline with Phenol, (ABS) Sterile Buffered Saline with Phenol, (BSP)).

### Interpreting Results

For interpretation of intradermal skin tests, follow the information provided in Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter.<sup>1</sup>

- Measure wheal responses for the histamine positive control test and allergen tests at 10-15 minutes after injection.
- Response to the positive control should be at least 3 millimeters larger than the response to the negative control.
- The negative control (ABS, BSP) response should measure <3-mm wheal and ≤10 mm flare (erythema).
- If either the response to the histamine positive control or to the negative control do not meet the criteria above for acceptable wheal size, the results for the allergenic extracts tested at the same time should be considered invalid and be repeated.
- Fire Ant: Intradermal testing is considered positive when the response occurs at a concentration of 1:1,000 w/v or less.<sup>4</sup>

## 2.3 Immunotherapy

**For subcutaneous administration only.**

### Administration of Immunotherapy

Administer immunotherapy by subcutaneous injection in the lateral aspect of the arm or thigh. Avoid injection directly into any blood vessels. Administer injections with a sterile 1 mL allergy treatment syringe with a 26 or 27 gauge, 1/2", beveled needle, graduated in 0.01 units.

The optimal interval between doses of allergenic extract varies among individuals. Injections are usually given one or two times per week until the maintenance dose is reached, at which time the injection interval is increased to 2, 3, and finally 4 weeks.

Most adverse reactions occur within 30 minutes after injection. Therefore, observe patients for at least 30 minutes. For high risk patients, 30 minutes of observation may not be sufficient.<sup>2</sup>

Dosing of non-standardized allergenic extracts for allergen immunotherapy is highly individualized. Adjust dose according to the degree of sensitivity of the patient, tolerance to the extract administered during the early phases of an injection regimen, and the clinical response. Dosing is individualized by choice of an initial dose, the schedule of dose build-up, the target maintenance dose, the actual maintenance dose, and the duration of treatment.

The large volume of solution for immunotherapy may produce increased discomfort in the pediatric population. 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.<sup>2</sup>

#### 2.3.1 Dose Build-up

Following the first administration of 0.03 mL of the selected initial dilution of allergenic extract, dosing is increased in 0.03 mL to 0.12 mL increments until 0.3 mL is reached, following which 0.03 mL is administered from the next most concentrated allergen extract or allergen mixture vial in the dilution series. The interval between doses is usually 3 to 7 days during dose build-up. Proceed in this manner until a maintenance dose is reached. The final maintenance dose may not be the target maintenance dose selected at the beginning of therapy.

The following adjustments may be necessary during dose build-up:

- If allergic symptoms or local reactions develop shortly after dose administration, decrease the dose volume to one-half or one-quarter of the maximum dose previously attained.
- If the patient is experiencing any seasonal allergy symptoms, decrease the dose volume to one-half or one quarter of the maximum dose previously attained.
- Adjust the dose periodically based on the patient's tolerance and reaction.
- Decrease the dose if the previous injection resulted in a marked local reaction.
- Repeat the previous dose or reduce the dose at the next administration if local reactions persist for longer than 24 hours.
- Decrease the dose if the previous injection resulted in a systemic reaction. Any evidence of a systemic reaction is an indication for a significant (at least 75%) reduction in the subsequent dose or the cessation of immunotherapy.
- Repeated systemic reactions, however mild, are sufficient reason for the

cessation of further attempts to increase the reaction-causing dose.

#### 2.3.2 Maintenance Dose Selection, Adjustments, and Intervals

The maintenance dose is the dose that provides therapeutic efficacy without severe adverse local or systemic reactions. This dose may be limited by adverse reactions and may not be the original targeted maintenance dose. Select a maintenance dose based on the patient's clinical response and tolerance.

- Suggested maintenance dose is 0.3 mL of the undiluted allergen extract. Occasionally, higher doses are necessary to relieve symptoms.
- Maintenance doses larger than 0.3 mL of undiluted allergen extract may cause patient discomfort due to the 50% glycerin content.
- After the maintenance dose is achieved, increase the injection interval to 2 weeks, then 3 weeks, and finally 4 weeks, as tolerated. Administer the maintenance dose at a given interval three or four times before further increasing the interval to assure that no reactions occur. Protection may be lost rapidly if the interval between doses is more than 4 weeks.

The following adjustments to the maintenance dose may be necessary.

**Withhold immunotherapy and/or reduce dosage, if any of the following conditions exist:**

- Severe symptoms of rhinitis and/or asthma. Decrease dose to one-half or one quarter of the maximum dose previously attained if the patient has any seasonal symptoms.
- Allergic symptoms or a local reaction following the prior dose.
- Infection accompanied by fever.
- Exposure to excessive amounts of clinically relevant allergen prior to a scheduled injection.

In situations prompting dose reduction, a cautious increase in dosage can be attempted once the reduced dose is tolerated.

**Decrease the interval between doses** if symptoms develop before the next injection is scheduled.

**In some patients, the dosage may be increased and/or the dosing interval shortened** based on individual responses and dosing requirements. If the onset of symptoms is soon after the initiation of immunotherapy, decrease the interval between each dose.

**Changing to a different lot of extract:** All extracts can lose allergenic activity over time and extracts vary in allergenic activity. Two different lots of extract could differ substantially in allergenic activity, even if they are the same formula and concentration. The volume of the first dose from the new vial should not exceed 50% of the previous dose. Do not use extracts beyond their expiry date.

**Changing to a different formulation of extract or to an extract from a different manufacturer:** Decrease the starting dose of the new extract when the extract is the same formula and dilution as the one previously used. In general, a volume dose reduction to 50% of the previous product dose is adequate, but each situation must be evaluated separately considering the patient's history of sensitivity, tolerance of previous injections, and other factors. If the patient tolerates the 50% decrease, then raise the next dose to the previous tolerated dose amount. To re-establish the maintenance dose the starting interval between doses should not be greater than one week.

**Prolonged period has elapsed since the last injection:** Patients may lose tolerance for allergen injections during prolonged intervals (> 4 weeks) 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.

**Changes made in the extract concentrate formula:** Changes other than those listed above such as a difference in extracting fluid (e.g., change from non-glycerin extracts to 50% glycerin extracts), combining two or more stock concentrates, or any other change can affect a patient's tolerance of the treatment. Extra dilutions are recommended whenever starting a revised formula. The greater the change, the greater the number of dilutions required.

#### Duration of Treatment

The duration of treatment for immunotherapy has not been established. A period of two to three years of injection therapy constitutes an average minimum course of treatment. Evaluate patients for treatment response at least every 6 to 12 months while they receive immunotherapy.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Non-standardized allergenic extracts are solutions: stock concentrates, labeled in weight/volume, in a glycerin-preserved extracting fluid, supplied in 5, 10, 30, and 50 mL vials. (3, 16) Refer to the vial label for the product concentration. (11)

## 4 CONTRAINDICATIONS

Non-standardized allergenic extracts are contraindicated in individuals with the following conditions:

- Severe, unstable or uncontrolled asthma.
- History of any severe systemic reaction to the allergen extract when administered for diagnosis or treatment.
- Medical conditions that reduce the ability to survive anaphylaxis.

## 5 WARNINGS and PRECAUTIONS

### 5.1 Anaphylaxis

Anaphylaxis, which may lead to death, can occur in individuals following the administration of non-standardized allergenic extracts, particularly in the following situations:

- Extreme sensitivity to the non-standardized allergenic extract.
- Concomitant environmental exposure to allergens.
- Receipt of high doses of the non-standardized allergenic extract.
- Receipt of an accelerated build-up schedule (“rush” immunotherapy).
- Change from one lot of a particular non-standardized allergenic extract to another lot of the same non-standardized allergenic extract.

Administer non-standardized allergenic extracts in a healthcare setting under the supervision of a physician prepared to manage anaphylaxis; management may include use of inhaled bronchodilators and use of epinephrine. Non-standardized allergenic extracts may not be suitable for individuals who may be unresponsive to epinephrine or inhaled bronchodilators, such as those taking beta-blockers. See prescribing information for epinephrine for complete information, particularly on medications that blunt or potentiate epinephrine activity. Individuals should remain in the physician’s office for a minimum of 30 minutes after receiving an injection of non-standardized allergenic extracts, so that any adverse reaction can be observed and properly handled.

### 5.2 Cross-reactions and Dose Sensitivity

When determining the final dose of an allergen mixture for immunotherapy, consider cross-reactivity among component extracts.

Determine the initial dilution of allergenic extract, starting dose, and progression of dosage based on the patient’s history and results of skin tests [see Dosage and Administration (2)]. Strongly positive skin tests can be indicators for potential adverse reactions.

## 6 ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions reported for non-standardized allergenic extracts are:

- Local reactions occurring in 26 to 82% of all patients who receive subcutaneous immunotherapy, at the injection site (e.g., erythema, swelling, pruritus, tenderness and pain).<sup>2</sup>
- Systemic adverse reactions, occurring in  $\leq 7\%$  of patients who receive subcutaneous immunotherapy (e.g., generalized skin erythema, urticaria, pruritus, angioedema, rhinitis, wheezing, laryngeal edema, hypotension, and shock).<sup>3</sup> Systemic reactions may be fatal.<sup>2</sup>

No clinical trials of non-standardized allergenic extracts have been conducted.

Published studies of non-standardized allergenic extracts report systemic reactions occurring in fewer than 1% in patients receiving conventional immunotherapy and greater than 36% in patients receiving rush immunotherapy. Most systemic reactions occurred within 30 minutes of injection. However, systemic reactions have been reported to occur up to 2 hours after the final injection with rush schedules. Some reactions have occurred up to 6 hours after skin tests or immunotherapy.<sup>2,3</sup>

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Antihistamines

Do not perform skin testing with non-standardized allergenic extracts within 3 to 10 days of first-generation H1-histamine receptor blockers (e.g., clemastine, diphenhydramine) and second-generation antihistamines (e.g., loratadine, fexofenadine) being used. These products suppress histamine skin test reactions and could mask a positive response.<sup>1,2</sup>

### 7.2 Topical Corticosteroids and Topical Anesthetics

Topical corticosteroids may suppress skin reactivity; therefore, discontinue use at the skin test site for at least 2 to 3 weeks before skin testing. Avoid use of topical local anesthetics at skin test sites because they can suppress flare responses.<sup>1,2</sup>

## 7.3 Tricyclic Antidepressants

Tricyclic antidepressants, such as doxepin, can have potent antihistamine effects and may alter skin test results. Allow 7 to 14 days after discontinuation of tricyclic medication prior to skin testing.<sup>1,2</sup>

## 8 USES IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. There are no human or animal data to establish the presence or absence of non-standardized allergenic extracts associated risks during pregnancy.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

It is not known whether non-standardized allergenic extracts are present in human milk. Data are not available to assess the effects of these extracts on the breastfed child or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for non-standardized allergenic extracts and any potential adverse effects on the breastfed child from the extracts or from the underlying maternal condition.

### 8.4 Pediatric Use

For use of these products in children younger than 5 years of age, consideration should be given to the patient’s ability to comply and cooperate with receipt of the product and the potential for difficulty in communicating with the child regarding systemic reactions.<sup>2</sup> The volume of a dose for immunotherapy may need to be divided for pediatric patients [see Dosage and Administration (2.3)].

### 8.5 Geriatric Use

Data are not available to determine if subjects 65 years of age and older respond differently to allergen immunotherapy than younger subjects.

## 11 DESCRIPTION

Non-standardized allergenic extracts are labeled “No U.S. Standard of Potency.”

Non-standardized allergenic extracts are supplied in a Glycero-Cocas extraction solution, which consists of 0.5% sodium chloride for isotonicity, 0.275% sodium bicarbonate as a buffer, and 50% glycerin (volume/volume) as preservative.

Non-standardized allergenic extracts are supplied as a weight to volume (w/v) solution of allergen in extraction solution. Product concentrations vary based on the source. Refer to the vial label for the product concentration.

Source material mold mycelia and *Candida albicans* cells are cultivated on liquid medium which may contain one or more of the following constituents: casein hydrolysate; malt extract; yeast extract; maltose; dextrose; ammonium nitrate, calcium carbonate, calcium chloride, ammonium citrate, potassium phosphate, sodium citrate, citric acid; magnesium sulfate; or trace elements. Acetone and ether may be used as drying and de-fatting agents. *Candida albicans* cells are treated with phenol, which is removed by dialysis.

Dog Hair and Dander extracts are manufactured in 3 product forms:

- Dog Hair and Dander (Regular Process) is derived from extraction of the source material without additional processing, and is prepared at 1:10 w/v in Glycero-Cocas.
- Acetone Precipitated (AP) Dog Hair and Dander is derived from the acetone precipitated aqueous extract and is prepared at 1:100 w/v in Glycero-Cocas.
- Ultrafiltered (UF) Dog Hair and Dander is derived from the UF aqueous extract and is prepared at 1:650 w/v in Glycero-Cocas.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The skin test reaction results from interaction of the introduced allergen and allergen-specific IgE antibodies bound to mast cells, leading to mast cell degranulation and release of histamine, tryptase and other mediators, which results in the formation of the wheal and flare.

The precise mechanisms of action of allergen immunotherapy are not known. Immunologic responses to immunotherapy include changes in allergen-specific IgE levels, allergen-specific IgG levels, and regulatory T cell responses.<sup>2</sup>

## 14 CLINICAL STUDIES

Specific immunotherapy with allergenic extracts is helpful in reducing symptoms associated with exposure to the offending allergens. A summary of effectiveness by the Panel on Review of Allergenic Extracts, an advisory committee to the U.S. Food and Drug Administration, has been published.<sup>5</sup>

## 15 REFERENCES

- Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Mar;100:S1-148.
- Cox L, Nelson H, Lockett R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127:S1-55.
- Greiner DK. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Dec;98(6 Pt 3):S330-4.
- Golden D B K, Demain J, Freeman T, Graft D, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 118 (2017) 28-54.
- Federal Register Proposed Rule: Biological Products: Implementation of Efficacy Review, Allergenic Extracts, Federal Register 1985;50:3082-3288.
- Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96(Suppl 1):S6–S12.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Non-standardized allergenic extracts and mixes are supplied as 50% glycerin stock concentrates labeled in weight/volume and provided in 10 milliliter, 30 milliliter and 50 milliliter vials for use in percutaneous skin testing and subcutaneous immunotherapy. These extracts may also be supplied in 5 milliliter dropper vials for percutaneous testing only.

These products are supplied as listed in Table 2.

TABLE 2: AVAILABLE PRODUCTS	
POLLEN-GRASS ALLERGENS	
Bahia Grass, <i>Paspalum notatum</i>	
Brome, Smooth <i>Bromus inermis</i>	
Corn, Cultivated <i>Zea mays</i>	
Grass Mix 8-100,000 BAU/mL each of <i>P. pratensis</i> ; <i>A. gigantea</i> ; <i>P. pratense</i> ; 10,000 BAU/mL of <i>C. dactylon</i> ; 1:20 w/v of <i>S. halepense</i>	
Johnson Grass, <i>Sorghum halepense</i>	
Oats, Common Cultivated, <i>Avena sativa</i>	
POLLEN-TREE ALLERGENS	
Acacia, Golden, <i>Acacia longifolia</i>	
Alder, Red, <i>Alnus rubra (oregona)</i>	
Ash, White, <i>Fraxinus americana</i>	
Beech, American, <i>Fagus grandifolia</i>	
Birch Mix (PRW)- <i>B. papyrifera</i> , <i>B. pendula</i> , <i>B. nigra</i>	
Bottlebrush, <i>Melaleuca citrina (Callistemon citrinus)</i>	
Boxelder/Maple Mix (BHR)- <i>A. negundo</i> , <i>A. saccharum</i> , <i>A. rubrum</i>	
Cedar, Mountain, <i>Juniperus ashei</i>	
Cedar, Red, <i>Juniperus virginiana</i>	
Cottonwood, Common, <i>Populus deltoides</i>	
Cyprus, Arizona, <i>Cupressus arizonica</i>	
Cyprus, Bald, <i>Taxodium distichum</i>	
Elm, American, <i>Ulmus americana</i>	
Elm, Chinese, <i>Ulmus parvifolia</i>	
Gum, Sweet, <i>Liquidambar styraciflua</i>	
Hackberry, <i>Celtis occidentalis</i>	
Hickory, Shagbark, <i>Carya ovata</i>	
Maple, Hard/Sugar, <i>Acer saccharum</i>	
Melaleuca, <i>Melaleuca quinquenervia</i>	
Mesquite, <i>Juliflora (glandulosa)</i>	
Mulberry Mix (RW)- <i>M. rubra</i> , <i>M. alba</i>	
Oak Mix (RVW)- <i>Q. rubra</i> , <i>Q. virginiana</i> , <i>Q. alba</i>	
Oak, Red, <i>Quercus rubra</i>	
Olive Tree, <i>Olea europaea</i>	
Palm, Queen, <i>Syagrus romanzoffiana (Cocos plumosa)</i>	
Pecan Tree, <i>Carya illinoensis</i>	
Pine Mix (LY)- <i>P. contorta</i> , <i>P. ponderosa</i>	
Privet, Common, <i>Ligustrum vulgare</i>	
Russian Olive, <i>Elaeagnus angustifolia</i>	
Sycamore, American, <i>Platanus occidentalis</i>	
Tree Mix 5- 20% each of <i>C. illinoensis</i> , <i>P. occidentalis</i> , <i>S. nigra</i> ; 6.7% each of <i>A. negundo</i> , <i>A. saccharum</i> , <i>A. rubrum</i> , <i>Q. rubra</i> , <i>Q. virginiana</i> , <i>Q. alba</i>	
Tree Mix 6- Tree Mix 6-20% each of <i>F. americana</i> ; <i>J. nigra</i> ; <i>P. deltoides</i> ; <i>U. americana</i> ; 6.7% each of <i>B. papyrifera</i> ; <i>B. nigra</i> ; <i>B. pendula</i>	
Tree Mix 11-10% each of <i>F. americana</i> ; <i>B. nigra</i> ; <i>J. nigra</i> ; <i>P. deltoides</i> ; <i>U. americana</i> ; <i>C. ovata</i> ; <i>A. saccharum</i> ; <i>Q. rubra</i> ; <i>P. occidentalis</i> ; <i>S. nigra</i>	
Walnut, Black, <i>Juglans nigra</i>	

Willow, Black, <i>Salix nigra</i>	
POLLEN-WEED AND GARDEN PLANT ALLERGENS	
Careless Weed, <i>Amaranthus palmeri</i>	
Careless/Pigweed Mix (CR)- <i>A. palmeri</i> , <i>A. retroflexus</i>	
Cocklebur, Common, <i>Xanthium strumarium</i>	
Dock/Sorrel Mix (DS)- <i>R. crispus</i> , <i>R. acetosella</i>	
Dog Fennel, Eastern, <i>Eupatorium capillifolium</i>	
Goldenrod, <i>Solidago canadensis</i>	
Kochia, <i>Bassia scoparia (Kochia scoparia)</i>	
Lamb's Quarters, <i>Chenopodium album</i>	
Marshelder/Poverty Mix (BPT)- <i>C. xanthifolia</i> , <i>I. annua</i> , <i>I. axillaris</i>	
Nettle, <i>Urtica dioica</i>	
Pigweed, Rough Redroot, <i>Amaranthus retroflexus</i>	
Plantain, English, <i>Plantago lanceolata</i>	
Ragweed, Giant, <i>Ambrosia trifida</i>	
Ragweed Mix (GSW)- <i>A. trifida</i> , <i>A. artemisiifolia</i> , <i>A. psilostachya</i>	
Ragweed, Western, <i>Ambrosia psilostachya</i>	
Russian Thistle, <i>Salcola kali</i>	
Sagebrush, Mugwort, <i>Artemisia vulgaris</i>	
Scale, Wing, <i>Atriplex canescens</i>	
Sorrel, Sheep, <i>Rumex acetosella</i>	
Weed Mix 2630-25% each of <i>X. strumarium</i> ; <i>C. album</i> ; <i>A. retroflexus</i> ; 12.5% each of <i>R. crispus</i> ; <i>R. acetosella</i>	
MOLDS	
Alternaria/Hormodendrum Mix- <i>A. tenuis</i> , <i>H. cladosporioides</i>	
<i>Alternaria tenuis (Alternaria alternata)</i>	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	
<i>Aspergillus niger var. niger</i>	
<i>Botrytis cinerea</i>	
<i>Candida albicans</i>	
<i>Cephalosporium acremonium (Sarcocladium strictum)</i>	
<i>Curvularia spicifera (Cochliobolus spicifer)</i>	
<i>Epicoccum nigrum</i>	
<i>Epidermophyton floccosum</i>	
<i>Fusarium vasinfectum (Fusarium oxysporum vasinfectum)</i>	
<i>Helminthosporium interseminatum (Dendryphiella vinosa)</i>	
<i>Hormodendrum cladosporioides (Cladosporium cladosporioides)</i>	
Mold Mix 4-25% each of <i>A. alternata</i> ; <i>C. cladosporioides</i> ; 6.2% each of <i>A. fumigatus</i> ; <i>A. nidulans</i> ; <i>A. niger var. niger</i> ; <i>A. terreus</i> ; <i>P. digitatum</i> ; <i>P. expansum</i> ; <i>P. chrysogenum var. chrysogenum</i> ; <i>C. rosea f. rosea</i>	
Mold Mix 10-2.5% each of <i>A. fumigatus</i> ; <i>A. nidulans</i> ; <i>A. niger var. niger</i> ; <i>A. terreus</i> ; <i>P. digitatum</i> ; <i>P. expansum</i> ; <i>P. chrysogenum var. chrysogenum</i> ; <i>C. rosea f. rosea</i> ; 10% each of <i>A. alternata</i> ; <i>F. oxysporum vasinfectum</i> ; <i>D. vinosa</i> ; <i>C. cladosporioides</i> ; <i>M. racemosus</i> ; <i>P. exigua var. exigua</i> ; <i>A. pullulans var. pullulans</i> ; <i>R. stolonifer</i>	
<i>Mucor racemosus</i>	
Penicillium Mix- <i>P. expansum</i> , <i>P. digitatum</i> , <i>P. chrysogenum var. chrysogenum</i> , <i>C. rosea</i>	
<i>Penicillium notatum (Penicillium chrysogenum var. chrysogenum)</i>	
<i>Phoma herbarum (Phoma exigua var. exigua)</i>	
<i>Pullularia pullulans (Aerobasidium pullulans var. pullulans)</i>	
<i>Rhizopus nigricans (Rhizopus stolonifer)</i>	
<i>Stemphylium botryosum (Pleospora tarda)</i>	
Trichophyton Mix- <i>T. tonsurans</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i>	
EPIDERMALS	
AP Horse Hair and Dander, <i>Equus caballus</i>	
AP Cattle Hair and Dander, <i>Bos taurus</i>	
AP Dog Hair and Dander, <i>Canis lupus familiaris</i>	
Dog Hair and Dander, <i>Canis lupus familiaris</i>	
UF Dog Hair and Dander, <i>Canis lupus familiaris</i>	
Feather Mix- <i>G. gallus</i> , <i>A. platyrhynchos</i> , <i>A. anser</i>	
Guinea Pig Hair and Dander, <i>Cavia porcellus</i>	
INSECTS	
Cockroach, American, <i>Periplaneta americana</i>	
Cockroach, German, <i>Blatella germanica</i>	
Cockroach Mix- <i>P. americana</i> , <i>B. germanica</i>	
Fire Ant, <i>Solenopsis invicta</i>	

## 16.2 Storage and Handling

Store extracts at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Instruct patients to remain in the office under observation for a minimum of 30 minutes after an injection or longer, if deemed necessary for the individual.

Inform patients that reactions may occur more than 30 minutes after skin testing or an injection.

Instruct patient to recognize the following symptoms as systemic adverse reactions and seek emergency medical care right away if any of these

symptoms occur:

- Unusual swelling and/or tenderness at the injection site.
- Hives or itching of the skin.
- Swelling of face and/or mouth.
- Sneezing, coughing, or wheezing.
- Shortness of breath.
- Nausea.
- Dizziness or faintness.

Manufacturer:

**Jubilant HollisterStier LLC**

Spokane, WA 99207 U.S.A.

U.S. Lic. No. 1272

Version Date: February 24, 2022

365107-H10

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar **EXTRACTOS ALERGÉNICOS NO ESTANDARIZADOS (POLEN, MOHOS, EPIDÉRMICOS E INSECTOS)** de forma segura y eficaz. Consulte la información completa sobre prescripción para **EXTRACTOS ALERGÉNICOS NO ESTANDARIZADOS (POLEN, MOHOS, EPIDÉRMICOS E INSECTOS)**.

**EXTRACTOS ALERGÉNICOS NO ESTANDARIZADOS (POLEN, MOHOS, EPIDÉRMICOS E INSECTOS)**

Solución para administración percutánea, intradérmica o subcutánea.  
Aprobación Inicial de EE. UU.: 1925

365107-H10

### ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

Consulte la información completa de prescripción para ver el recuadro de advertencia completo.

- Los extractos alergénicos no estandarizados pueden causar anafilaxia, incluyendo choque anafiláctico y muerte. (5.1)
- No los administre a personas con asma grave, inestable o no controlada; antecedentes de reacción sistémica grave al extracto alergénico al ser administrado con fines de diagnóstico o tratamiento, o con afecciones médicas que reducen la capacidad de sobrevivir a la anafilaxia. (4)
- Observe a las personas durante al menos 30 minutos después de la administración. Se debe contar con las medidas de emergencia y el personal capacitado en su uso en caso de una reacción que ponga en peligro la vida. (5.1)
- Las personas con sensibilidad extrema a estos productos, con un incremento acelerado de inmunoterapia, que están cambiando a otro lote, que están recibiendo dosis altas de estos productos o que están expuestas a alérgenos similares pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia. (5.1)
- Es posible que estos productos no sean adecuados para personas que posiblemente no respondan a la epinefrina o a los broncodilatadores inhalados, como quienes toman betabloqueadores. (5.1)

### INDICACIONES Y USO

Los extractos alergénicos no estandarizados están indicados para lo siguiente:

- Diagnóstica mediante prueba cutánea en pacientes con antecedentes clínicos de alergia a los alérgenos específicos correspondientes (1)
- Inmunoterapia para la reducción de los síntomas alérgicos inducidos por alérgenos confirmados mediante una prueba cutánea positiva o mediante pruebas in vitro de anticuerpos IgE de alérgenos específicos (1)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso percutáneo, intradérmico o subcutáneo.

Administración:

- Percutánea para pruebas diagnósticas
- Intradérmica para pruebas diagnósticas
- Subcutánea para inmunoterapia

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre la dosificación y la preparación de la dilución. (2)

### PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES DE DOSIFICACIÓN

Soluciones de extractos alergénicos no estandarizados: concentrados madre, etiquetados en peso/volumen, en un fluido de extracción preservado con glicerina, suministrados en viales de 5, 10, 30 y 50 mL. (3, 16) Consulte la etiqueta del vial para conocer la concentración del producto. (11)

### CONTRAINDICACIONES

- Asma grave, inestable o no controlada (4)
- Antecedentes de alguna reacción sistémica grave al extracto alergénico al ser administrado para diagnóstico o tratamiento (4)
- Afecciones médicas que reducen la capacidad de sobrevivir a la anafilaxia (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El riesgo de anafilaxia puede aumentar en las siguientes situaciones:

- Sensibilidad extrema a extractos alergénicos no estandarizados
- Exposición ambiental concomitante a alérgenos similares

- Haber recibido altas concentraciones y volúmenes de extractos alergénicos no estandarizados
- Haber recibido un programa de incremento acelerado (p. ej., inmunoterapia “rápida”)
- Cambio a otro lote de alérgeno (5)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunes a extractos alergénicos no estandarizados reportadas son:

- Reacciones adversas locales, presentadas en 26 a 82 % de los pacientes que reciben inmunoterapia subcutánea (p. ej., eritema, hinchazón, prurito, sensibilidad y dolor en el lugar de la inyección). (6)
- Reacciones adversas sistémicas, presentadas en  $\leq 7$  % de los pacientes que reciben inmunoterapia subcutánea (p. ej., eritema cutáneo generalizado, urticaria, prurito, angioedema, rinitis, sibilancias, edema laríngeo e hipotensión). Las reacciones sistémicas pueden ser fatales. (6)

Para reportar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con **Jubilant HollisterStier** al 1-800-495-7437 o escribiendo a **Adverse.Reactions@jhs.jubl.com**; o con la **Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA)** al 1-800-FDA-1088 o a [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Informe de eventos adversos en México:

Teléfono de Proalsa: (55)51619900 o al correo de Proalsa: [Ventas@proalsa.mx](mailto:Ventas@proalsa.mx)  
Para reportar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS** en México comuníquese con: Sospecha de reacciones adversas al correo: [Farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:Farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Ciertos medicamentos pueden disminuir las respuestas de ronchas y eritema de la prueba cutánea, incluidos los antihistamínicos, los corticosteroides tópicos, los anestésicos tópicos y los antidepresivos tricíclicos. (7)

Consulte el punto 17 para obtener **INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA PARA EL PACIENTE**.

Modificado: 2/2022

### INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO

#### ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

#### 1. INDICACIONES Y USO

#### 2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Preparación para la Administración
- 2.2 Pruebas de Diagnóstico
- 2.3 Inmunoterapia

#### 3. PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES DE DOSIFICACIÓN

#### 4. CONTRAINDICACIONES

#### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Anafilaxia
- 5.2 Reacciones Cruzadas y Sensibilidad a las Dosis

#### 6. REACCIONES ADVERSAS

#### 7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Antihistamínicos
- 7.2 Corticosteroides Tópicos y Anestésicos Tópicos
- 7.3 Antidepresivos Tricíclicos

#### 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

#### 11. DESCRIPCIÓN

#### 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción

#### 14. ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 15. REFERENCIAS

#### 16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### 17. INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA PARA EL PACIENTE

Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa sobre prescripción no se enumeran.

## INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN

### ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

Los extractos alergénicos no estandarizados pueden causar anafilaxia, incluyendo choque anafiláctico y muerte. (5.1)

No los administre a personas con:

- Asma grave, inestable o no controlada;
- Antecedentes de reacción sistémica grave al extracto alergénico al ser administrado para diagnóstico de tratamiento, o
- Afecciones médicas que reducen la capacidad de sobrevivir a la anafilaxia. (4)

Observe a las personas durante al menos 30 minutos después de la administración.

Se debe contar con las medidas de emergencia y el personal capacitado en su uso en caso de una reacción que ponga en peligro la vida. (5.1)

Las personas con sensibilidad extrema a estos productos, con un incremento acelerado de inmunoterapia, que están cambiando a otro lote, que están recibiendo dosis altas de estos productos o que están expuestas a alérgenos similares pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia. (5.1)

Es posible que estos productos no sean adecuados para personas que posiblemente no respondan a la epinefrina o a los broncodilatadores inhalados, como quienes toman betabloqueadores. (5.1)

## 1 INDICACIONES Y USO

Los EXTRACTOS ALERGÉNICOS NO ESTANDARIZADOS están indicados para lo siguiente:

- Diagnóstico mediante pruebas cutáneas de personas con antecedentes clínicos de alergia a los alérgenos específicos correspondientes.

Los EXTRACTOS ALERGÉNICOS NO ESTANDARIZADOS están indicados para lo siguiente:

- Inmunoterapia para la reducción de los síntomas alérgicos inducidos por alérgenos confirmados mediante una prueba cutánea positiva o mediante pruebas in vitro de anticuerpos IgE de alérgenos específicos para detectar los alérgenos específicos correspondientes.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

**Solo para administración percutánea, intradérmica o subcutánea. No inyectar por vía intravenosa.**

### 2.1 Preparación para la Administración

La apariencia es de clara a ligeramente opalescente. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y alteración de la coloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche la solución si se presenta alguna de estas condiciones.

Los extractos alergénicos no estandarizados diluidos con solución salina de albúmina con fenol (0.4 %) (diluyente estabilizado) pueden ser más potentes que los extractos diluidos con diluyentes que no contienen albúmina. Cuando cambie de un diluyente no estabilizado a uno estabilizado, considere diluciones iniciales menos concentradas tanto para pruebas intradérmicas como para inmunoterapia.

Las diferentes formulaciones, preparaciones o nuevos lotes de extractos alergénicos no estandarizados no son intercambiables. La dosificación debe ajustarse adecuadamente cuando se cambian las formulaciones, las preparaciones o los lotes de extractos alergénicos no estandarizados [consulte *Inmunoterapia* (2.3) y *Presentaciones y Concentraciones de Dosificación* (3)].

Los extractos alergénicos se pueden preparar para administración intradérmica (diagnóstico) o subcutánea (inmunoterapia) diluyendo concentrados madre.

- Como diluyente, use una solución salina de albúmina estéril con fenol o una solución salina normal estéril con fenol.
- Diluya los concentrados madre por un mínimo de 100 veces para las pruebas intradérmicas. Las diluciones de 1:1,000 o mayores son puntos de partida apropiados para pacientes con antecedentes clínicos de reacciones adversas.

Para preparar diluciones para pruebas intradérmicas e inmunoterapia, comience con un concentrado madre y prepare una dilución de diez veces (1:10) agregando 0.5 mL de concentrado a 4.5 mL de diluyente acuoso estéril. Prepare las diluciones subsiguientes de manera similar. (Vea la Tabla 1).

Tabla 1: Serie de Diluciones 1:10

Dilución	Extracto	Mililitros de Diluyente	Concentración de la Dilución (p/v)	Concentración de la Dilución (p/v)	Concentración de la Dilución (p/v)	Concentración de la Dilución (p/v)	Concentración de la Dilución (p/v)
0	Concentrado		1:10	1:20	1:50	1:100	1:650
1	Concentrado de 0.5 mL	4.5	1:100	1:200	1:500	1:1,000	1:6,500
2	Dilución de 0.5 mL	4.5	1:1,000	1:2,000	1:5,000	1:10,000	1:65,000
3	Dilución de 0.5 mL <sup>2</sup>	4.5	1:10,000	1:20,000	1:50,000	1:100,000	1:650,000
4	Dilución de 0.5 mL <sup>3</sup>	4.5	1:100,000	1:200,000	1:500,000	1:1,000,000	1:6,500,000
5	Dilución de 0.5 mL <sup>4</sup>	4.5	1:1,000,000	1:2,000,000	1:5,000,000	1:10,000,000	1:65,000,000
6	Dilución de 0.5 mL <sup>5</sup>	4.5	1:10,000,000	1:20,000,000	1:50,000,000	1:100,000,000	1:650,000,000

Nota: Puede ser necesaria una dosis inicial más baja y/o diluciones menos concentradas para pacientes altamente sensibles con antecedentes clínicos de sensibilidad o para los que presentan síntomas graves. [consulte *Pruebas de Diagnóstico* (2.2), *Pruebas Percutáneas* (2.2.1) y *Pruebas Intradérmicas (Intracutáneas)* (2.2.2)].

## 2.2 Pruebas de Diagnóstico

Se realizan pruebas para identificar a pacientes que muestran una respuesta alérgica en el sitio de la administración. Pueden ocurrir reacciones falsas positivas. Una reacción positiva a la prueba cutánea debe interpretarse en el contexto de la historia clínica del individuo y la exposición conocida al alérgeno.

- Administre pruebas percutáneas antes de la administración de pruebas intradérmicas para identificar pacientes altamente sensibles.
- No use mezclas de alérgenos para pruebas de diagnóstico porque una reacción positiva no permitiría la identificación específica de los alérgenos que provocaron la reacción. Además, una reacción negativa no indicaría si un alérgeno individual del compuesto habría provocado una reacción positiva con la concentración total.

### 2.2.1 Pruebas Percutáneas

#### Dosis

A menos que se sospeche que un individuo tiene mayor riesgo de anafilaxia, la dosis inicial para comenzar es 1 gota (aproximadamente 0.05 mL) de extracto alergénico sin diluir. Si se sospecha que una persona tiene un mayor riesgo de anafilaxia (por ejemplo, si así lo indica un historial de anafilaxia inducida por alérgenos), inicie la prueba percutánea con una secuencia de diluciones seriadas 1:10 de extracto alergénico sin diluir con un intervalo de separación de 15 a 20 minutos [consulte *Preparación para la Administración* (2.1)].

#### Administración

- Prueba percutánea: Coloque una gota (aproximadamente 0.05 mL) de alérgeno sobre la piel y perforo superficialmente la piel a través de la gota, levantando ligeramente. Utilice un dispositivo de prueba cutánea, como una aguja estéril, una lanceta o una aguja bifurcada.
- Prueba percutánea utilizando dispositivos de carga automática: Consulte las instrucciones del fabricante del producto.

Al mismo tiempo, use un control positivo de la prueba cutánea de histamina para identificar a los pacientes cuyo uso reciente de medicamentos con actividad antihistamínica puede dar lugar a una prueba cutánea con un resultado falso negativo. Aplique una solución de glicerina al 50 % como control negativo para identificar respuestas falsas positivas al fluido de extracción utilizado en la fabricación de los extractos alergénicos o debido a dermatografismo [consulte *Interacciones Farmacológicas* (7)].

#### Interpretación de Resultados

Para la interpretación de las pruebas percutáneas, consulte la información proporcionada en *Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter* (Pruebas de Diagnóstico de Alergias: Un Parámetro de Práctica Actualizado).<sup>1</sup> Además, siga las instrucciones proporcionadas con los dispositivos de prueba percutánea. Las reacciones inmediatas a la histamina suelen alcanzar su punto máximo a los 8 minutos, mientras que los alérgenos alcanzan su punto máximo a los 15 minutos.<sup>6</sup>

- La respuesta al control negativo (solución de glicerina al 50 %) debe medir una roncha < 3 mm y una erupción ≤ 10 mm.<sup>1</sup>
- La respuesta a los controles positivos debe ser al menos 3 milímetros mayor que la respuesta al control negativo.
- Si la respuesta al control positivo de histamina o al control negativo no cumple los criterios anteriores para el tamaño aceptable de las ronchas, los resultados de los extractos alergénicos probados al mismo tiempo deben considerarse no válidos y repetirse.
- Hormiga de Fuego: La prueba percutánea se considera positiva cuando la respuesta ocurre a una concentración de 1:100 p/v o menor.<sup>4</sup>

### 2.2.2 Prueba Intradérmica (Intracutánea)

Realice siempre pruebas percutáneas antes de las pruebas intradérmicas.<sup>1,2</sup>

#### Dosis

Realice pruebas intradérmicas con soluciones al menos 100 veces menos concentradas que los concentrados madre utilizados en las pruebas percutáneas [consulte *Preparación y Administración (2.1)*].

Hormiga de fuego: use 0.02 mL de una dilución de 1:100,000 v/v del concentrado para pruebas intradérmicas. Es posible que las personas muy sensibles, como las que han tenido reacciones anafilácticas casi mortales, no toleren ni siquiera una dilución de 1:100,000 v/v como punto de partida. Estos pacientes deben someterse a una prueba con una dilución de concentrado 1:10,000,000 v/v [consulte *Preparación para la Administración (2.1)*].

Use pruebas intradérmicas luego de una prueba percutánea negativa o equívoca cuando el paciente continúe reportando antecedentes de síntomas luego de la exposición a un alérgeno específico.

#### Administración

Inyecte por vía intradérmica 0.02 mL del alérgeno usando una jeringa de prueba intradérmica de 1 mL con una aguja calibre 26 o 27 de 1/2" o 3/8" con bisel intradérmico, graduada en unidades de 0.01. Inserte la aguja en un ángulo de 30°, con el bisel hacia abajo.

Realice la prueba simultáneamente con un control positivo de histamina con concentración intradérmica (0.1 mg/mL de base de histamina) y un control negativo de tampón acuoso (solución salina de albúmina estéril con fenol, (ABS, por sus siglas en Inglés) solución salina tamponada estéril con fenol (BSP, por sus siglas en Inglés).

#### Interpretación de Resultados

Para la interpretación de las pruebas Intradérmicas, siga la información proporcionada en *Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter*.<sup>1</sup>

- Mida las respuestas de las ronchas para la prueba de control positivo de histamina y las pruebas de alérgenos entre 10 y 15 minutos después de la inyección.
- La respuesta al control positivo debe ser al menos 3 milímetros mayor que la respuesta al control negativo.
- La respuesta al control negativo (ABS, NSP; por sus siglas en Inglés) debe medir una roncha < 3 mm y una erupción (eritema) ≤ 10 mm.
- Si la respuesta al control positivo de histamina o al control negativo no cumple los criterios anteriores para el tamaño aceptable de las ronchas, los resultados de los extractos alérgenos probados al mismo tiempo deben considerarse no válidos y repetirse.
- Hormiga de Fuego: La prueba intradérmica se considera positiva cuando la respuesta ocurre a una concentración de 1:1,000 p/v o menor.<sup>4</sup>

### 2.3 Inmunoterapia

#### Solo para administración subcutánea.

#### Administración de Inmunoterapia

Administre inmunoterapia por inyección subcutánea en la cara lateral del brazo o el muslo. Evite inyectar directamente en un vaso sanguíneo. Administre las inyecciones con una jeringa estéril para el tratamiento de alergias de 1 mL con una aguja biselada calibre 26 o 27 de 1/2", graduada en unidades de 0.01.

El intervalo óptimo entre las dosis de extracto alérgico varía entre los diferentes individuos. Las inyecciones generalmente se administran una o dos veces por semana hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento, momento en el cual el intervalo entre las inyecciones se incrementa a 2, 3 y finalmente a 4 semanas.

La mayoría de las reacciones adversas ocurren dentro de los 30 minutos posteriores a la inyección. Por lo tanto, observe a los pacientes durante al menos 30 minutos. Para pacientes de alto riesgo, 30 minutos de observación pueden no ser suficientes.<sup>2</sup>

La dosificación de los extractos alérgicos no estandarizados para la inmunoterapia con alérgenos es altamente individualizada. Ajuste la dosis según el grado de sensibilidad del paciente, la tolerancia al extracto administrado durante las primeras fases de un régimen de inyecciones y la respuesta clínica. La dosificación se individualiza mediante la elección de una dosis inicial, el programa de incremento de dosis, la dosis de mantenimiento objetivo, la dosis de mantenimiento real y la duración del tratamiento.

El gran volumen de solución para inmunoterapia puede producir mayor incomodidad en la población pediátrica. Para alcanzar la dosis total requerida,

es posible que sea necesario dividir el volumen de la dosis en más de una inyección por visita.<sup>2</sup>

#### 2.3.1 Acumulación de Dosis

Después de la primera administración de 0.03 mL de la dilución inicial seleccionada de extracto alérgico, se aumenta la dosis en incrementos de 0.03 mL a 0.12 mL hasta llegar a 0.3 mL, después de lo cual se administran 0.03 mL del siguiente vial de extracto de alérgeno o mezcla de alérgenos más concentrado de la serie de dilución. El intervalo entre dosis suele ser de 3 a 7 días durante la acumulación de dosis. Proceda de esta manera hasta alcanzar una dosis de mantenimiento. La dosis de mantenimiento final puede no ser la dosis de mantenimiento objetivo seleccionada al comienzo de la terapia.

Durante la acumulación de dosis pueden ser necesarios los siguientes ajustes:

- Si se presentan síntomas alérgicos o reacciones locales poco después de la administración de la dosis, reduzca el volumen de la dosis a la mitad o a un cuarto de la dosis máxima alcanzada anteriormente.
- Si el paciente experimenta algún síntoma de alergia estacional, reduzca el volumen de la dosis a la mitad o a un cuarto de la dosis máxima alcanzada anteriormente.
- Ajuste la dosis periódicamente en función de la tolerancia y la reacción del paciente.
- Disminuya la dosis si la inyección anterior causó una reacción local marcada.
- Repita la dosis anterior o reduzca la dosis en la próxima administración si las reacciones locales persisten por más de 24 horas.
- Disminuya la dosis si la inyección anterior causó una reacción sistémica. Cualquier evidencia de una reacción sistémica es una indicación para una reducción significativa (al menos del 75 %) en la dosis subsiguiente o para el cese de la inmunoterapia.
- Las reacciones sistémicas reiteradas, por más leves que sean, son motivo suficiente para suspender los intentos posteriores de aumentar la dosis que provoca la reacción.

#### 2.3.2 Selección, Ajustes e Intervalos de la Dosis de Mantenimiento

La dosis de mantenimiento es la dosis que proporciona eficacia terapéutica sin reacciones adversas locales o sistémicas graves. Esta dosis puede estar limitada por reacciones adversas y puede no ser la dosis de mantenimiento planeada original. Seleccione una dosis de mantenimiento en función de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

- La dosis de mantenimiento sugerida es de 0.3 mL del extracto de alérgeno sin diluir. Ocasionalmente, son necesarias dosis más altas para aliviar los síntomas.
- Las dosis de mantenimiento superiores a 0.3 mL del extracto de alérgeno sin diluir pueden causar molestias al paciente debido al contenido de glicerina al 50%.
- Después de alcanzar la dosis de mantenimiento, aumente el intervalo de las inyecciones a 2 semanas, luego a 3 semanas y finalmente a 4 semanas, según se tolere. Administre la dosis de mantenimiento en un intervalo determinado tres o cuatro veces antes de aumentar aún más el intervalo para asegurarse de que no se produzcan reacciones. La protección puede perderse rápidamente si el intervalo entre dosis es superior a 4 semanas.

Pueden ser necesarios los siguientes ajustes a la dosis de mantenimiento.

**Suspenda la inmunoterapia o reduzca la dosificación si existe alguna de las siguientes condiciones:**

- Síntomas graves de rinitis o asma. Disminuya la dosis a la mitad o a un cuarto de la dosis máxima alcanzada previamente si el paciente tiene síntomas estacionales.
- Síntomas alérgicos o una reacción local después de la dosis anterior.
- Infección acompañada de fiebre.
- Exposición a cantidades excesivas de alérgeno clínicamente relevante antes de una inyección programada.

En situaciones que requieran una reducción de la dosis, se puede intentar un aumento cauteloso de la dosificación una vez que se tolere la dosis reducida.

**Disminuya el intervalo entre las dosis** si se presentan síntomas antes de programar la siguiente inyección.

**En algunos pacientes, se puede aumentar la dosificación o acortar su intervalo** según las respuestas individuales y los requisitos de dosificación. Si el inicio de los síntomas se da poco después del inicio de la inmunoterapia, disminuya el intervalo entre cada dosis.

**Cambio a un lote diferente de extracto:** todos los extractos pueden perder actividad alérgica con el tiempo y los extractos varían en actividad alérgica. Dos lotes diferentes de extracto pueden diferir sustancialmente en la actividad alérgica, incluso si tienen la misma fórmula y concentración. El volumen de la primera dosis del vial nuevo no debe exceder el 50 % de la dosis anterior. No use extractos pasada su fecha de caducidad.

**Cambio a una formulación diferente de extracto o a un extracto de un fabricante diferente:** disminuya la dosis inicial del nuevo extracto cuando el extracto tenga la misma fórmula y dilución que el usado anteriormente. En general, una reducción del volumen de la dosis al 50 % de la dosis del producto anterior es adecuada, pero cada situación debe evaluarse por separado considerando el historial de sensibilidad del paciente, la tolerancia a las inyecciones anteriores y otros factores. Si el paciente tolera la disminución del 50 %, aumente la siguiente dosis a la cantidad de dosis tolerada anterior. Para restablecer la dosis de mantenimiento el intervalo de inicio entre dosis no debe ser superior a una semana.

**Ya transcurrió un periodo prolongado desde la última inyección:** los pacientes pueden perder la tolerancia a las inyecciones de alérgenos durante intervalos prolongados (> 4 semanas) entre dosis. La duración de la tolerancia es una característica individual y varía de un paciente a otro. En general, cuanto mayor sea el lapso en el calendario de inyecciones, mayor será la reducción de la dosis requerida.

**Cambios realizados en la fórmula del concentrado del extracto:** los cambios distintos a los enumerados arriba, como una diferencia en el fluido de extracción (p. ej., cambio de extractos sin glicerina a extractos con 50 % de glicerina), la combinación de dos o más concentrados madre o cualquier otro cambio pueden afectar la tolerancia del paciente al tratamiento. Se recomiendan diluciones adicionales cada vez que se inicie una fórmula modificada. Cuanto mayor sea el cambio, mayor será el número de diluciones requeridas.

#### Duración del Tratamiento

No se ha establecido la duración del tratamiento para la inmunoterapia. Un periodo de dos a tres años de terapia con inyecciones constituye un curso mínimo promedio de tratamiento. Evalúe a los pacientes para determinar la respuesta al tratamiento al menos cada 6 a 12 meses mientras reciben inmunoterapia.

### 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES DE DOSIFICACIÓN

Los extractos alérgicos no estandarizados son soluciones: concentrados madre etiquetados en peso/volumen, en un fluido de extracción conservado en glicerina, suministrado en viales de 5, 10, 30 y 50 mL. (3, 16) Consulte la etiqueta del vial para conocer la concentración del producto. (11)

### 4 CONTRAINDICACIONES

Los extractos alérgicos no estandarizados están contraindicados en personas con las siguientes condiciones:

- Asma grave, inestable o no controlada
- Antecedentes de alguna reacción sistémica grave al extracto alérgico al ser administrado para diagnóstico o tratamiento
- Afecciones médicas que reducen la capacidad de sobrevivir a la anafilaxia

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Anafilaxia

La anafilaxia, que puede conducir a la muerte, puede ocurrir en individuos después de la administración de extractos alérgicos no estandarizados, particularmente en las siguientes situaciones:

- Sensibilidad extrema al extracto alérgico no estandarizado
- Exposición ambiental concomitante a alérgenos
- Haber recibido dosis altas del extracto alérgico no estandarizado
- Haber recibido un programa de incremento acelerado (inmunoterapia "rápida")
- Cambio de un lote de un extracto alérgico no estandarizado particular a otro lote del mismo extracto alérgico no estandarizado

Administrar extractos alérgicos no estandarizados en un entorno de atención médica bajo la supervisión de un médico preparado para manejar la anafilaxia; el manejo puede incluir el uso de broncodilatadores inhalados y el uso de epinefrina. Los extractos alérgicos no estandarizados pueden no ser adecuados para las personas que no respondan a la epinefrina o a los broncodilatadores inhalados, como las que toman betabloqueantes. Consulte la información de prescripción de la epinefrina para obtener información completa, en particular sobre los medicamentos que reducen o potencian la actividad de la epinefrina. Las personas deben permanecer en el consultorio del médico durante un mínimo de 30 minutos después de recibir una inyección

de extractos alérgicos no estandarizados para que se pueda observar y manejar adecuadamente cualquier reacción adversa.

### 5.2 Reacciones Cruzadas y Sensibilidad a las Dosis

Al determinar la dosis final de una mezcla de alérgenos para inmunoterapia, tenga en cuenta la reactividad cruzada entre los extractos de los componentes

Determine la dilución inicial del extracto alérgico, la dosis inicial y la progresión de la dosificación según el historial del paciente y los resultados de las pruebas cutáneas [consulte *Dosificación y Administración (2)*]. Las pruebas cutáneas fuertemente positivas pueden ser indicadores de posibles reacciones adversas.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas comunes reportadas para los extractos alérgicos no estandarizados son:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección presentadas en 26 a 82 % de los pacientes que reciben inmunoterapia subcutánea (p. ej., eritema, hinchazón, prurito, sensibilidad y dolor).<sup>2</sup>
- Reacciones adversas sistémicas presentadas en ≤ 7 % de los pacientes que reciben inmunoterapia subcutánea (p. ej., eritema cutáneo generalizado, urticaria, prurito, angioedema, rinitis, sibilancias, edema laríngeo, hipotensión y choque).<sup>3</sup> Las reacciones sistémicas pueden ser fatales.<sup>2</sup>

No se ha realizado ningún ensayo clínico de extractos alérgicos no estandarizados.

Los estudios publicados de extractos alérgicos no estandarizados reportan reacciones sistémicas que ocurren en menos del 1 % de los pacientes que reciben inmunoterapia convencional y en más del 36 % de los pacientes que reciben inmunoterapia rápida. La mayoría de las reacciones sistémicas ocurrieron dentro de los 30 minutos posteriores a la inyección. Sin embargo, se ha reportado que las reacciones sistémicas ocurren hasta 2 horas después de la inyección final con programas acelerados. Algunas reacciones han ocurrido hasta 6 horas después de las pruebas cutáneas o la inmunoterapia.<sup>2, 3</sup>

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Antihistamínicos

No realice pruebas cutáneas con extractos alérgicos no estandarizados entre los 3 y los 10 días posteriores al uso de bloqueadores de los receptores de histamina H1 de primera generación (p. ej., clemastina, difenhidramina) y antihistamínicos de segunda generación (p. ej., loratadina, fexofenadina). Estos productos suprimen las reacciones de la prueba cutánea de histamina y podrían enmascarar una respuesta positiva.<sup>1, 2</sup>

### 7.2 Corticosteroides Tópicos y Anestésicos Tópicos

Los corticosteroides tópicos pueden suprimir la reactividad de la piel; por lo tanto, suspenda el uso en el sitio de la prueba cutánea durante al menos 2 o 3 semanas antes de la prueba cutánea. Evite el uso de anestésicos locales tópicos en los sitios de la prueba cutánea porque pueden suprimir las respuestas de erupciones.<sup>1, 2</sup>

### 7.3 Antidepresivos Tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos, como la doxepina, pueden tener potentes efectos antihistamínicos y pueden alterar los resultados de las pruebas cutáneas. Espere de 7 a 14 días después de la interrupción de la medicación tricíclica antes de la prueba cutánea.<sup>1, 2</sup>

## 8 USOS EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de Riesgos

Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente. No hay datos en humanos o animales para establecer la presencia o la ausencia de riesgos asociados a los extractos alérgicos no estandarizados durante el embarazo.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de Riesgos

No se sabe si están presentes en la leche humana extractos alérgicos no estandarizados. No hay datos disponibles para evaluar los efectos de estos extractos en el niño amamantado o en la producción/excreción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de extractos alérgicos no estandarizados y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado a partir de los extractos o de la afección materna subyacente.



#### 8.4 Uso Pediátrico

Para el uso de estos productos en niños menores de 5 años, se debe considerar la capacidad del paciente para cumplir y cooperar con la administración del producto y la posible dificultad para comunicarse con el niño con respecto a las reacciones sistémicas.<sup>2</sup>

Es posible que sea necesario dividir el volumen de una dosis para inmunoterapia para pacientes pediátricos [consulte *Dosificación y Administración* (2.3)].

#### 8.5 Uso Geriátrico

No hay datos disponibles para determinar si los sujetos de 65 años y mayores responden de manera diferente a la inmunoterapia con alérgenos de la de sujetos más jóvenes.

### 11 DESCRIPCIÓN

Los extractos alérgenos no estandarizados están etiquetados como "Sin Estándar de Potencia de EE. UU."

Los extractos alérgenos no estandarizados se suministran en una solución de extracción de Glicero-Cocas, que consiste en cloruro de sodio al 0.5 % para isotonicidad, bicarbonato de sodio al 0.275 % como tampón y glicerina al 50 % (volumen/volumen) como conservante.

Los extractos alérgenos no estandarizados se suministran como una solución peso a volumen (p/v) de alérgeno en la solución de extracción. Las concentraciones del producto varían según la fuente. Consulte la etiqueta del vial para conocer la concentración del producto.

El material de origen micelios de moho y células de *Candida albicans* se cultivan en un medio líquido que puede contener uno o más de los siguientes constituyentes: hidrolizado de caseína, extracto de malta, extracto de levadura, maltosa, dextrosa, nitrato de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de amonio, fosfato de potasio, citrato de sodio, ácido cítrico, sulfato de magnesio u oligoelementos. Se puede usar acetona y éter como agentes secantes y desengrasantes. Las células de *Candida albicans* se tratan con fenol, que se elimina mediante diálisis.

Los extractos de pelo y caspa de perro se fabrican en 3 presentaciones de productos:

- El extracto de Pelo y Caspa de Perro (proceso normal) se deriva de la extracción del material de origen sin procesamiento adicional y se prepara a 1:10 p/v en Glicero-Cocas.
- El extracto de Pelo y Caspa de Perro Precipitado con Acetona (Acetone Precipitated, AP) se deriva del extracto acuoso precipitado con acetona y se prepara a 1:100 p/v en Glicero-Cocas.
- El extracto de Pelo y Caspa de Perro Ultrafiltrado (UF) se deriva del extracto acuoso UF y se prepara a 1:650 p/v en Glicero-Cocas.

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 12.1 Mecanismo de Acción

La reacción de la prueba cutánea es el resultado de la interacción del alérgeno introducido y los anticuerpos IgE específicos del alérgeno unidos a los mastocitos, lo que lleva a la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, triptasa y otros mediadores, lo que da como resultado la formación de ronchas y erupciones.

No se conocen los mecanismos precisos de acción de la inmunoterapia con alérgenos. Las respuestas inmunológicas a la inmunoterapia incluyen cambios en los niveles de IgE específicos del alérgeno, los niveles de IgG específicos del alérgeno y las respuestas de las células T reguladoras.<sup>2</sup>

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La inmunoterapia específica con extractos alérgenos es útil para reducir los síntomas asociados con la exposición a los alérgenos causantes. El Panel de Revisión de Extractos Alérgenos, un comité asesor de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. publicó un resumen de su eficacia.<sup>5</sup>

### 15 REFERENCIAS

1. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Marzo de 2008; 100: S1-148.
2. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* Enero de 2011; 127: S1-55.
3. Greineder DK. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* Diciembre de 1996; 98 (6 Pt 3): S330-4.
4. Golden D B K, Demain J, Freeman T, Graft D, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 118 (2017) 28-54.
5. Federal Register Proposed Rule: Biological Products: Implementation of

Efficacy Review, Allergenic Extracts, Federal Register 1985; 50: 3082-3288. 6. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96(Suppl 1):S6-S12.

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los extractos y las mezclas alérgicas no estandarizadas se suministran como concentrados madre de glicerina al 50 % etiquetados en peso/volumen y en viales de 10 mililitros, 30 mililitros y 50 mililitros para uso en pruebas percutáneas e inmunoterapia subcutánea. Estos extractos también pueden suministrarse en envases cuentagotas de 5 mililitros solo para pruebas percutáneas.

Estos productos se suministran como se indica en la Tabla 2

Consulte la tabla 2 en el lado Inglés

#### 16.2 Almacenamiento y Manipulación

Almacene los extractos a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F).

### 17 INFORMACIÓN DE CONSEJERÍA PARA EL PACIENTE

Indique a los pacientes que permanezcan en el consultorio bajo observación durante un mínimo de 30 minutos después de una inyección, o más si se considera necesario para la persona.

Informe a los pacientes que pueden presentarse reacciones más de 30 minutos después de la prueba cutánea o de una inyección.

Indique al paciente que reconozca los siguientes síntomas como reacciones adversas sistémicas y busque atención médica de emergencia de inmediato si se presenta alguno de estos síntomas:

- Hinchazón inusual o sensibilidad en el lugar de la inyección
- Urticaria o comezón en la piel
- Hinchazón de cara o boca
- Estornudos, tos o sibilancias
- Dificultad para respirar
- Náuseas
- Mareos o desmayos

Fabricante:

**Jubilant HollisterStier LLC**

Spokane, WA 99207 EE. UU.

Lic. de EE. UU. N.º 1272

Fecha de la Versión: Febrero 24, 2022