

LEFLUNOMIDE

Specific Safety Information

Leflunomide as a 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD) is indicated for the treatment of adult patients with active rheumatoid arthritis or active psoriatic arthritis.

As part of the European registration of Leflunomide, in scope of the risk management plan of this product, the Marketing Authorization Holder has developed an educational program, including this physician leaflet for physicians who prescribed or will prescribe Leflunomide.

This educational material is intended to minimize several risks identified in the frame of the European risk management plan established for Leflunomide.

The most important risks you should be aware of when prescribing Leflunomide include:

- Risk of hepatotoxicity, including very rare cases of severe liver injury, which may be fatal
- Risk of hematotoxicity, including rare cases of pancytopenia, leucopenia, eosinophilia and very rare cases of agranulocytosis
- Risks of infections including rare cases of severe uncontrolled infections (sepsis), which may be fatal
- Risk of serious birth defects when administered during pregnancy

Counselling of patients, careful monitoring and following recommendations regarding the wash-out procedure are required to minimize these risks.

Complete prescribing information is provided in the currently approved Summary of Product Characteristics for Leflunomide.

**Further information upon request in the Medical Department: infomed.pac@sanofi.com
Sanofi-Aventis de Panama, S.A Torre Evolution, Calle 50 y Avenida Aquilino De La Guardia, Piso 32
Telephone: (507) 382 9500
For reporting adverse events: drugs.camwi@sanofi.com**

COUNSELLING OF PATIENTS

Before starting the treatment with Leflunomide, please ensure that patients have been counselled on important risks associated with leflunomide therapy and appropriate precautions to minimize these risks. To this aim, a Specific Patient Leaflet has been developed by the Marketing Authorisation Holder in addition to the present safety information sheet.

ROUTINE BLOOD MONITORING

Due to the risk of hepato- and hematoxicity, which in rare cases can be severe or even fatal (see Tables below), a careful monitoring of hepatic parameters and blood cell count before and during treatment with Leflunomide is essential.

More information about the occurrence of these adverse effects is available in the Summary of Product Characteristic.

Concomitant administration of Leflunomide and hepatotoxic or hematotoxic DMARDs (e.g. methotrexate) is not advisable.

Liver enzyme monitoring

LABORATORY TESTS	FREQUENCY
At minimum ALT (SGPT) must be performed	Before initiating treatment and every 2 weeks during the first 6 months of treatment
	Then, if stable, every 8 weeks thereafter
Confirmed ALT Elevations	Dose Adjustment/Discontinuation
Between 2- and 3-fold ULN*	Dose reduction from 20 mg/day to 10 mg/day may allow for continued administration of Leflunomide under weekly monitoring
2- to 3-fold ULN persists despite dose reduction - Or - >3-fold ULN is present	Discontinue Leflunomide Initiate a wash-out procedure (see section 'Wash-out procedure') and monitor the liver enzymes until normalization

* ULN: Upper Limit of Normal

Hematologic monitoring

LABORATORY TESTS	FREQUENCY
A complete blood cell count, including differential white blood cell count and platelets	Before initiating treatment and every 2 weeks during the first 6 months of treatment
	Then, every 8 weeks thereafter
Discontinuation	
Severe hematologic reactions, including pancytopenia	Discontinue Leflunomide and any concomitant myelosuppressive treatment Initiate a wash-out procedure (see section 'Wash-out procedure')

INFECTIONS

Leflunomide immunosuppressive properties may cause patients to be more susceptible to infections, including opportunistic infections, and may rarely cause severe uncontrolled infections (e.g sepsis) as well as infections severe in nature, such as Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML).

Patients with tuberculin reactivity must be carefully monitored because of the risk of tuberculosis.

In the event that severe, uncontrolled infections occur, it may be necessary to interrupt leflunomide treatment and administer a wash-out procedure (see section 'Wash-out procedure').

MAT-CW-2000004 - 08/2020

Leflunomide is contraindicated in:

- Patients with severe immunodeficiency states, e.g. AIDS
- Patients with serious infections

PREGNANCY

Please inform the women of childbearing potential, women who wish to become pregnant and men wishing to father a child, about the risk of birth defects with Leflunomide and the necessity to use reliable contraception. Please also discuss the measures to follow in case of inadvertent pregnancy during treatment and after treatment's discontinuation. This information should be given before treatment, regularly during treatment and after treatment.

Risk on birth defects

Based on animal studies, the active metabolite of Leflunomide, A771726 is suspected to cause serious birth defects when administered during pregnancy. Therefore Leflunomide is contraindicated in pregnancy.

Women

STATUS	RECOMMENDATIONS
Women of childbearing potential	Effective contraception required during treatment and up to 2-years after treatment discontinuation
Any delay in onset of menses Or Any other reason to suspect pregnancy	Pregnancy testing immediately If confirmed pregnancy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Discontinue Leflunomide ▪ Initiate a wash-out procedure (see below) ▪ Perform A771726 plasma level analysis (see below) ▪ Discuss the risks to the pregnancy with the patient
Women wishing to become pregnant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discuss the risks to the pregnancy with the patient, and inform her of the required waiting period of 2 years after treatment discontinuation before she may become pregnant. If this waiting period under reliable contraception is considered unpractical, prophylactic institution of a wash-out procedure may be advisable ▪ Initiate the wash-out procedure (see below) ▪ Perform A771726 plasma level analysis (see below)

○ Wash-out procedure

Start the wash-out procedure (see section 'Wash-out procedure') which allows avoiding the 2-year waiting period. Both colestyramine and activated powdered charcoal are able to modify the absorption of oestrogens and progestogens, therefore use of alternative contraceptive methods other than oral contraceptives is recommended during the entire wash-out period.

If the wash-out procedure can not be performed, a 2-year waiting period under reliable contraception is required after treatment discontinuation before becoming pregnant.

○ Testing at the end of the wash-out period

Two separate tests at an interval of at least 14 days must be performed.

- If the 2 test results are < 0.02 mg/L (0.02 µg/mL), no further procedures are necessary. A waiting period of one-and-a-half months between the first result < 0.02 mg/L and fertilization is required.
- If results of either test are > 0.02 mg/L (0.02 µg/mL), the wash-out procedure must be performed again, with 2 separate tests at 14 days of interval.

Between the first occurrence of a plasma concentration below 0.02 mg/l and fertilisation, a waiting period of one-and-a-half months is required.

Men

As there is a possible male-mediated foetal toxicity, reliable contraception during treatment with Leflunomide should be guaranteed.

For men wishing to father a child, the same wash-out procedure as recommended for women should be considered.

Between the first occurrence of a plasma concentration below 0.02 mg/l and fertilisation, a waiting period of 3 months is required.

Ad hoc advisory service

An ad hoc advisory service is available for providing information on leflunomide plasma level testing for patients treated with Leflunomide. Please contact sanofi-aventis company to obtain further information concerning this service at Medical Department to the email infomed.pac@sanofi.com or to our website <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/>

WASH-OUT PROCEDURE

Plasma levels of the active metabolite of leflunomide, A771726 can be expected to be above 0.02 mg/L for a prolonged period. The concentration may be expected to decrease below 0.02 mg/L about 2 years after stopping the treatment with Leflunomide.

The wash-out procedure described in the table below is recommended to accelerate A771726 elimination, when its needs to be cleared rapidly from the body.

EVENTS LEADING TO A WASH-OUT PROCEDURE	WASH-OUT PROCEDURE PROTOCOL
Severe hematologic and hepatic reactions	After stopping treatment with Leflunomide: <ul style="list-style-type: none"> • Colestyramine 8 g 3 times daily (24 g per day) for 11 days <i>Colestyramine given orally at a dose of 8 g 3 times a day for 24 hours to 3 healthy volunteers decreased plasma levels of the active metabolite A771726 by approximately 40% in 24 hours and by 49% to 65% in 48 hours.</i> <p style="text-align: center;">Or</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 g of activated powdered charcoal 4 times daily (200 g per day) for 11 days <i>Administration of activated charcoal (powder made into a suspension) orally or via nasogastric tube (50 g every 6 hours for 24 hours) has been shown to reduce plasma concentrations of the active metabolite A771726 by 37% in 24 hours and by 48% in 48 hours.</i> <p>The duration of the wash-out protocol may be modified depending on clinical or laboratory variables.</p>
Severe uncontrolled infections (e.g sepsis)	
Pregnancy – planned or not	
Other events leading to a wash-out procedure: <ul style="list-style-type: none"> • Skin and/or mucosal reactions (e.g. ulcerative stomatitis), with suspicion of severe reactions, such as Stevens Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis • After Leflunomide discontinuation and a switch to another DMARD (e.g. methotrexate) which may increase the possibility of additive risk • For any other reason requiring quick elimination of the active metabolite of Leflunomide from the body 	

LEFLUNOMIDA

Información Específica de Seguridad

Leflunomida como “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (DMARD, por sus siglas en inglés) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa o artritis psoriásica activa.

Como parte del registro europeo de Leflunomida, en el ámbito del plan de gestión de riesgos de este producto, el titular de la autorización de comercialización ha desarrollado un programa educativo, que incluye este folleto médico para los médicos que prescribieron o prescribirán Leflunomida.

La intención de este material educativo es minimizar varios riesgos identificados en el marco del plan europeo de gestión de riesgos establecido para Leflunomida.

Los riesgos más importantes que debe tener en cuenta al prescribir Leflunomida incluyen:

- Riesgo de hepatotoxicidad, incluidos casos muy raros de lesión hepática grave, que pueden ser fatales
- Riesgo de hematotoxicidad, incluidos casos raros de pancitopenia, leucopenia, eosinofilia y casos muy raros de agranulocitosis.
- Riesgos de infecciones, incluidos los casos raros de infecciones graves no controladas (sepsis), que pueden ser fatales
- Riesgo de defectos de nacimiento graves cuando se administra durante el embarazo

Se requiere asesorar a los pacientes, dar seguimiento cuidadoso y seguir las recomendaciones con respecto al período de reposo farmacológico para minimizar estos riesgos.

La información de prescripción completa se proporciona en el Resumen de Características del producto aprobado actualmente para Leflunomida (ver adjunto).

Para el reporte de eventos adversos, puede escribirnos a drugs.camwi@sanofi.com. En caso de requerir mayor información médica, nos puede localizar al correo infomed.pac@sanofi.com

Igualmente, lo invitamos a visitar nuestra sitio web: <https://www.sanofi-pacifico-caribe.com/>

ASESORAMIENTO DE PACIENTES

Antes de comenzar el tratamiento con Leflunomida, asegúrese de informar a los pacientes sobre los riesgos significativos asociados con la terapia con Leflunomida y las precauciones adecuadas para minimizar estos riesgos. Con este fin, el titular de la autorización de comercialización desarrolló un Folleto para Pacientes Específicos además de la presente hoja de información de seguridad.

SEGUIMIENTO DE PARÁMETROS SANGUÍNEOS DE RUTINA

Debido al riesgo de hepatotoxicidad y hematotoxicidad, que rara vez pueden ser graves e incluso fatales (ver Tablas a continuación), es esencial dar un seguimiento cuidadoso de los parámetros hepáticos y del perfil hematológico antes y durante el tratamiento con Leflunomida .

El Resumen de Características del Producto presenta información adicional sobre la aparición de estos efectos adversos.

No es aconsejable la administración concomitante de Leflunomida y los DMARD hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato).

Seguimiento de enzimas hepáticas

PRUEBAS DE LABORATORIO	FRECUENCIA
Por lo menos se debe realizar un ALT (SGPT)	Antes de iniciar el tratamiento y cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento
	Luego, cada 8 semana de ahí en adelante
Elevaciones ALT confirmadas	Ajuste de dosis/Interrupción
ULN* aumentado entre 2 y 3 veces	La reducción de la dosis de 20 mg/día a 10 mg/día puede permitir la administración continua de Leflunomida mediante controles semanales
ULN aumentado entre 2 y 3 veces que persiste a pesar de la reducción de la dosis - O - > está presente ULN aumentado 3 veces	Suspender Leflunomida Iniciar un período de reposo farmacológico (consulte la sección "Procedimiento de reposo farmacológico") y vigile las enzimas hepáticas hasta que se normalicen.

* ULN: Límite superior de la normalidad

Seguimiento hematológico

PRUEBAS DE LABORATORIO	FRECUENCIA
Perfil hematológico incluidos glóbulos blancos y plaquetas diferenciales	Antes de iniciar el tratamiento y cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento
	Luego, cada 8 semana de ahí en adelante
	Descontinuar
Reacciones hematológicas severas, incluida la pancitopenia	Suspenda Leflunomida y algún otro tratamiento mielosupresor concomitante. Inicie un procedimiento de reposo farmacológico (consultar la sección 'Procedimiento de reposo farmacológico')

INFECCIONES

Las propiedades inmunosupresoras de Leflunomida pueden causar que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, y rara vez podrían causar infecciones graves no controladas (por ejemplo, sepsis), así como infecciones graves en naturaleza, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Los pacientes con reactividad a la tuberculina deben ser vigilados cuidadosamente debido al riesgo de tuberculosis.

En el caso de que ocurran infecciones graves no controladas, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Leflunomida y administrar un Procedimiento de reposo farmacológico (consulte la sección 'Procedimiento de reposo farmacológico').

Leflunomida está contraindicada en:

- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA
- Pacientes con infecciones graves

EMBARAZO

Por favor informar sobre los riesgos de defectos de nacimiento con Leflunomida y la necesidad de utilizar un método anticonceptivo confiable a las mujeres en edad fértil, mujeres que contemplan quedar embarazadas y hombres que deseen ser padres. Por favor, también comunicar las medidas que deben de seguir en caso de que ocurra un embarazo involuntario durante el tratamiento o después de suspender el tratamiento. Esta información debe de ser compartida previo al tratamiento, de manera regular durante y después del tratamiento.

Riesgo en defectos de nacimiento

Según estudios en animales, se sospecha que el metabolito activo de Leflunomida, A771726, causa defectos de nacimiento graves cuando se administra durante el embarazo. Por lo tanto, Leflunomida está contraindicada durante el embarazo.

Mujeres

CONDICIÓN	RECOMENDACIONES
Mujeres en edad fértil	Se requiere el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después de la interrupción del tratamiento
Algún retraso en la aparición de la menstruación. ○ Alguna otra razón para sospechar un embarazo	Realizar prueba de embarazo de inmediato Si el resultado es positivo: <ul style="list-style-type: none">• Suspender Leflunomida• Iniciar procedimiento de reposo farmacológico (ver a continuación)• Realice un análisis de nivel de A771726 en sangre (ver a continuación)• Estudiar los riesgos para el embarazo con la paciente
Mujeres que desean quedar embarazadas	<ul style="list-style-type: none">• Revisar con la paciente los riesgos durante el embarazo e infórmele sobre el período de espera requerido de 2 años después de la interrupción del tratamiento antes de que pueda quedar embarazada. Si este período de espera con un método anticonceptivo confiable se considera poco práctico, puede ser aconsejable la institución profiláctica de un procedimiento de reposo farmacológico• Iniciar el procedimiento de reposo farmacológico (ver abajo)• Realizar un análisis de nivel de A771726 en sangre (ver abajo)

○ Procedimiento de reposo farmacológico

Iniciar el procedimiento de reposo farmacológico (consulte la sección 'Procedimiento de reposo farmacológico') que le permitirá evitar el período de espera de 2 años. Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos distintos a los anticonceptivos orales durante todo el período de lavado.

Si no se puede realizar el procedimiento de reposo farmacológico, se requiere un período de espera de 2 años con métodos anticonceptivos confiables después de la interrupción del tratamiento antes de quedar embarazada.

○ Pruebas al final del periodo de reposo farmacológico

Se deben realizar dos pruebas separadas con un intervalo de por lo menos 14 días

- Si los 2 resultados de la prueba son <0.02 mg/L (0.02 μ g/mL), no son necesarios más procedimientos. Un período de espera de un mes y medio entre el primer resultado <0.02 mg/L y se requiere fertilización.
- Si los resultados de alguna de las pruebas son > 0.02 mg/L (0.02 μ g/mL), el procedimiento de reposo farmacológico debe realizarse nuevamente, con 2 pruebas separadas al cabo de los 14 días del intervalo.

Entre la primera aparición de una concentración plasmática inferior de 0.02 mg/L y la fertilización, se requiere un período de espera de un mes y medio.

Hombres

Debido a que existe una posible toxicidad fetal mediada por el hombre, se debe garantizar un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con Leflunomida .

Para los hombres que desean ser padres, se debe considerar el mismo procedimiento de reposo farmacológico recomendado para las mujeres.

Entre la primera aparición de una concentración plasmática inferior de 0.02 mg/L y la fertilización, se requiere un período de espera de 3 meses.

Servicio de asesoría ad hoc

Hay disponible un servicio de asesoría ad hoc para proporcionar información sobre las pruebas plasmáticas de Leflunomida para pacientes tratados con Leflunomida. Póngase en contacto con la compañía sanofi-aventis para obtener más información sobre este servicio al correo infomed.pac@sanofi.com

PERIODO DE REPOSO FARMACOLÓGICO

Se puede anticipar que los niveles plasmáticos del metabolito activo de Leflunomida, A771726, estarán por encima de 0.02 mg/L durante un período prolongado. Puede esperarse que la concentración disminuya por debajo de 0.02 mg/L aproximadamente 2 años después de interrumpir el tratamiento con Leflunomida.

Se recomienda el procedimiento de reposo farmacológico que se describe en la tabla a continuación para acelerar la eliminación de A771726, cuando se necesita eliminar rápidamente del cuerpo.

EVENTOS QUE CONDUCEN AL PROCEDIMIENTO DE REPOSO FARMACOLÓGICO	PROTOCOLO DEL PERIODO DE REPOSO FARMACOLÓGICO
Reacciones hematológicas y hepáticas graves.	<p>Después de interrumpir el tratamiento con Leflunomida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colestiramina 8 g 3 veces al día (24 g por día) por 11 días <p><i>La administración de colestiramina por vía oral a una dosis de 8 g 3 veces al día durante 24 horas a 3 voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos del metabolito activo A771726 en aproximadamente un 40% en 24 horas y de 49% a 65% en 48 horas.</i></p> <p style="text-align: center;">○</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 g de carbón activado en polvo 4 veces al día (200 g por día) durante 11 días <p><i>Se ha demostrado que la administración de carbón activado (polvo preparado como una suspensión) por vía oral o por sonda nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas.</i></p> <p>La duración del protocolo de reposo farmacológico puede modificarse según las variables clínicas o de laboratorio.</p>
Infecciones graves no controladas (por ejemplo, sepsis)	
Embarazo – planeado o no	
Otros eventos que conducen a un procedimiento de reposo farmacológico:	
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas y/o de las mucosas (por ejemplo, estomatitis ulcerativa), con sospecha de reacciones graves, como el síndrome de Stevens Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica • Después de la interrupción de Leflunomida y un cambio a otro DMARD (por ejemplo, metotrexato), lo que puede aumentar la posibilidad de un riesgo adicional • Si por alguna otra razón se requiera la eliminación rápida del metabolito activo de Leflunomida del cuerpo 	