

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η λεβαμισόλη είναι συνθετικό παράγωγο της ιμιδαζοθειαζόλης που δρα ως ανθελμινθικό ταχείας δράσης. Η λεβαμισόλη δρα παραλύοντας το μυϊκό σύστημα της έλμινθας εντός δευτερολέπτων από την επαφή της με τα νευρικά γάγγλια του νηματώδους αυτού. Όταν δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν τη θέση τους, οι έλμινθες απομακρύνονται με φυσιολογική περισταλτική κίνηση, συνήθως εντός 24 ωρών από τη χορήγηση λεβαμισόλης.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβαμισόλη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα ως φάρμακα που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή σε τέσσερα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ουγγαρία, τη Λετονία, τη Λιθουανία και τη Ρουμανία, για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τα ακόλουθα γαστρεντερικά ελμινθικά είδη: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* και *Ancylostoma duodenale* (με τα καταγεγραμμένα ελμινθικά είδη να διαφέρουν μεταξύ των κρατών μελών της ΕΕ). Οι λοιμώξεις από έλμινθες συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο συχνών λοιμώξεων παγκοσμίως και πλήττουν τις φτωχότερες και πιο μειονεκτούσες κοινότητες με ανεπαρκή πρόσβαση σε καθαρό νερό, αποχέτευση και υγιεινή σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές. Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρείται στην υποσαχάρια Αφρική, την Κίνα, τη Νότια Αμερική και την Ασία. Οι λοιμώξεις αυτές είναι συνήθως ήπιας μορφής και μη απειλητικές για τη ζωή, με κλινικά συμπτώματα που εξαρτώνται από τον αριθμό των υφιστάμενων σκωλήκων στον οργανισμό. Τα άτομα με χαμηλή ένταση λοιμώξεων (λίγοι σκώληκες) είναι συνήθως ασυμπτωματικά. Οι βαρύτερες λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν μια σειρά συμπτωμάτων, από εντερικές εκδηλώσεις (διάρροια και κοιλιακό άλγος), υποσιτισμό, γενική δυσφορία και αδυναμία έως διαταραχές της σωματικής ανάπτυξης.

Στην ΕΕ, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβαμισόλη διατίθενται υπό μορφή δισκίων για από του στόματος χρήση με περιεκτικότητες 50 mg και 150 mg. Για τους ενήλικες, η συνιστώμενη δοσολογία είναι συνήθως ένα μόνο δισκίο των 150 mg. Στα κράτη μέλη της ΕΕ όπου η λεβαμισόλη είναι εγκεκριμένη για παιδιατρική χρήση, συνιστάται μία εφάπαξ δόση 2,5 mg ανά kg σωματικού βάρους. Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης από αγκυλόστομα στο έντερο (*Necator americanus* και *Ancylostoma duodenale*) ή εάν η λοίμωξη δεν θεραπευθεί μετά από εφάπαξ χορήγηση, πρέπει να χορηγείται δεύτερη συνήθης δόση.

Στο πλαίσιο της πρώτης διαδικασίας ενιαίας αξιολόγησης της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) για τη δραστική ουσία λεβαμισόλη, αξιολογήθηκαν σοβαρά περιστατικά λευκοεγκεφαλοπάθειας μετά τη χρήση λεβαμισόλης, ένα εκ των οποίων οδήγησε σε θάνατο. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια είχε ήδη προσδιοριστεί ως πιθανός κίνδυνος από τη λεβαμισόλη και ο γενικός όρος «εγκεφαλοπάθεια» αντικατοπτρίζεται στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη. Ωστόσο, με βάση περαιτέρω δεδομένα από τη βιβλιογραφία σχετικά με τον κίνδυνο λευκοεγκεφαλοπάθειας και από αυθόρμητες αναφορές που αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας PSUSA, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ λεβαμισόλης και λευκοεγκεφαλοπάθειας ήταν τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα και ότι, λαμβανομένης υπόψη της σοβαρότητας του κινδύνου, του μακροχρόνιου, εξασθενητικού και δυνητικά απειλητικού για τη ζωή χαρακτήρα της πάθησης, καθώς και της απουσίας προσδιορισμένων παραγόντων κινδύνου, ήταν δικαιολογημένη η διεξοδική επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει διαβούλευση με σχετικούς εμπειρογνώμονες.

Στις 28 Αυγούστου 2025, η Εθνική Αρχή Φαρμάκων και Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων της Ρουμανίας (NAMMDR) κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

## **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ανησυχία για την ασφάλεια όσον αφορά τη λευκοεγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη. Σε αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν γραπτώς από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, δεδομένα από κλινικές δοκιμές, από αυθόρμητες αναφορές και από τη βιβλιογραφία, μη κλινικά δεδομένα, καθώς και οι απόψεις που εκφράστηκαν από ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων.

Η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη στις εγκεκριμένες ενδείξεις θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένη και δεν αμφισβητήθηκε στην παρούσα διαδικασία. Η αποτελεσματικότητα είχε αποδειχθεί στο παρελθόν και δεν εντοπίστηκαν νέα δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την παρούσα επανεξέταση.

Η σχετιζόμενη με τη λεβαμισόλη λευκοεγκεφαλοπάθεια αναγνωρίζεται στην ιατρική βιβλιογραφία ως σοβαρή και εξασθενητική νόσος, η οποία συχνά απαιτεί μακρά και δύσκολη διαφορική διάγνωση, η οποία μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας και μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη διάρκεια ανάρρωσης ή μακροχρόνιες επιπλοκές.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι η λευκοεγκεφαλοπάθεια που προκαλείται από τη λεβαμισόλη είναι ιδιοσυγκρασιακής φύσης, δηλαδή δεν εξαρτάται από τη δόση και μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και μετά από τη χορήγηση μίας μόνο χαμηλής δόσης. Ο χρόνος έως την εκδήλωσή της είναι συνήθως εντός 2 και 8 εβδομάδων, αλλά έχει αναφερθεί και μεγαλύτερη χρονική καθυστέρηση, έως και αρκετών μηνών, γεγονός που αποτελεί επίσης πρόκληση για την παρακολούθηση του κινδύνου. Σε σημαντικό αριθμό αναφορών η λεβαμισόλη αναφέρθηκε ως το μοναδικό ύποπτο προϊόν και οι ασθενείς δεν είχαν κανένα σχετικό ιατρικό ιστορικό.

Αν και το περιστατικό της λευκοεγκεφαλοπάθειας αντιμετωπίστηκε στις περισσότερες περιπτώσεις, σε αρκετές αναφορές περιγράφηκε μια σοβαρή κλινική εικόνα, η θεραπεία και η νοσηλεία παρατάθηκαν και οι ασθενείς ανάρρωσαν μετά από αρκετούς μήνες έως και ένα έτος. Η PRAC επισήμανε ότι έχουν αναφερθεί περιστατικά απειλητικά για τη ζωή με τη χρήση της λεβαμισόλης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (άγνωστη ένδειξη) με εφάπαξ χορήγηση δόσης λεβαμισόλης 150 mg κατ' ανώτατο όριο.

Ο πιο εύλογος μηχανισμός πρόκλησης λευκοεγκεφαλοπάθειας που οφείλεται στη λεβαμισόλη θεωρείται μια ανοσομεσολαβούμενη διαδικασία. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από κλινικά χαρακτηριστικά και ευρήματα MRI, καθώς και από την τεκμηριωμένη βελτίωση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και ανταλλαγή πλάσματος. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι δεν έχει καταδειχθεί σχέση δόσης-απόκρισης και ότι οι βλάβες μπορεί να εμφανιστούν ημέρες έως και εβδομάδες μετά την έκθεση (Férrer et. al, 2025<sup>1</sup>, Fominych et al. 2022<sup>2</sup>). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα στοιχεία από ζωικά μοντέλα σχετικά με την πρόκληση νευροτοξικότητας λόγω της λεβαμισόλης υποδηλώνουν επίσης ότι το φάρμακο προκαλεί επιβλαβή ανοσολογική απόκριση σε άγνωστο αντιγόνο που κορυφώνεται με απομυελίνωση του άξονα των νευρικών κυττάρων σε άτομα με προδιάθεση, αντί να βλάπτει άμεσα τα ολιγοδενδροκύτταρα (κύτταρα που παράγουν μυελίνη) (Cortês L. et al. 2022<sup>3</sup>).

<sup>1</sup> Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

<sup>2</sup> Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

<sup>3</sup> Cortês L, Santana S, Fukuda TG, Bacellar A. Central nervous system demyelination following isolated levamisole use: Case report and systematic review, *Neuroimmunology Reports* 2022; 2.

Εν κατακλείδι, με βάση όλα τα δεδομένα από την εμπειρία και τη βιβλιογραφία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά που εξετάστηκαν και αναλύθηκαν, η PRAC θεωρεί ότι τεκμηριώνεται αιτιώδης σχέση μεταξύ της χρήσης λεβαμισόλης και της λευκοεγκεφαλοπάθειας. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται από πολλαπλά περιστατικά που υποδεικνύουν εύλογη χρονική συσχέτιση (συμπεριλαμβανομένων δύο περιστατικών με σαφή περιγραφή της επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μετά από εκ νέου χορήγηση), από διάφορα περιστατικά χωρίς εναλλακτικές αιτιολογίες για τη λευκοεγκεφαλοπάθεια και από έναν εύλογο μηχανισμό που σχετίζεται με ανοσομεσολαβούμενη αντίδραση (Fominykh et al, 2022). Η PRAC θεωρεί ότι η εμφάνιση λευκοεγκεφαλοπάθειας μετά τη χρήση λεβαμισόλης έχει χαρακτηριστεί και περιγραφεί επαρκώς, συμπεριλαμβανομένου του πιθανού μηχανισμού εμφάνισης.

Δεδομένου ότι δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστούν παράγοντες κινδύνου, σχέση δόσης-απόκρισης ή κλινική εικόνα, η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει μέτρα που θα επέτρεπαν στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να προσδιορίσουν ποιοι από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεβαμισόλη διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης λευκοεγκεφαλοπάθειας. Το συμπέρασμα αυτό συνάδει με τη γνώμη των εμπειρογνώμων της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG), οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο λευκοεγκεφαλοπάθειας επαγόμενης από τη λεβαμισόλη. Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι κανένα μέτρο που αποσκοπεί στον περιορισμό της χρήσης της λεβαμισόλης δεν θα ήταν επαρκές, διότι, ακόμη και εάν το μέτρο οδηγούσε σε μειωμένη έκθεση, οι ασθενείς που εκτίθενται στη λεβαμισόλη θα εξακολουθούσαν να διατρέχουν κίνδυνο λευκοεγκεφαλοπάθειας, η οποία θεωρείται σοβαρή, απρόβλεπτη και δυνητικά απειλητική για τη ζωή, ιδίως εάν δεν λάβουν θεραπεία. Ομοίως, δεδομένης της ιδιοσυγκρασιακής φύσης και της σπανιότητας της λευκοεγκεφαλοπάθειας που προκαλείται από τη λεβαμισόλη, η PRAC έκρινε ότι κανένα μέτρο που αποσκοπεί στην αύξηση της ευαισθητοποίησης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας ή των ασθενών σχετικά με τον συγκεκριμένο κίνδυνο δεν θα μπορούσε να μειώσει αποτελεσματικά τον κίνδυνο εμφάνισης ενός τέτοιου συμβάματος στην κλινική πρακτική. Τα συμπεράσματα αυτά συμμερίστηκαν οι εμπειρογνώμονες της SAG.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος λευκοεγκεφαλοπάθειας, μιας σοβαρής και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή νευρολογικής νόσου, υπερτερεί των οφελών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη για τη θεραπεία λοιμώξεων από έλμινθες.

Επιπλέον, η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει τους όρους οι οποίοι, εφόσον πληρούνται, θα καταδείξουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβαμισόλη σε καθορισμένο πληθυσμό ασθενών.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβαμισόλη.

### **Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC εξέτασε τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβαμισόλη.
- Η PRAC επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο λευκοεγκεφαλοπάθειας και απομυελίνωσης του ΚΝΣ που συνδέεται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη. Σε αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, δεδομένα από κλινικές δοκιμές, αυθόρμητες αναφορές και από

τη βιβλιογραφία, μη κλινικά δεδομένα, καθώς και οι απόψεις που εκφράστηκαν από ομάδα ανεξάρτητων εμπειρογνομόνων.

- Βάσει των δεδομένων που αξιολογήθηκαν, η PRAC επιβεβαίωσε την αιτιώδη σχέση μεταξύ λεβαμισόλης και λευκοεγκεφαλοπάθειας, μιας σοβαρής, μακροχρόνιας, εξουθενωτικής και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή νευρολογικής νόσου.
- Η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει παράγοντες κινδύνου λευκοεγκεφαλοπάθειας που προκαλείται από τη λεβαμισόλη και επισήμανε ότι ο κίνδυνος ήταν απρόβλεπτος, ακόμα και μετά από εφάπαξ δόση. Ως εκ τούτου, η PRAC δεν μπόρεσε να εντοπίσει μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που θα μείωναν αποτελεσματικά τον κίνδυνο λευκοεγκεφαλοπάθειας.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι λευκοεγκεφαλοπάθειας υπερτερούν των οφελών της λεβαμισόλης για τη θεραπεία των εντερικών λοιμώξεων από έλμινθα, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ήπιας φύσης.
- Επιπλέον, η PRAC δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει τους όρους οι οποίοι, εφόσον πληρούνται, θα καταδείξουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβαμισόλη σε καθορισμένο πληθυσμό ασθενών.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η επιτροπή εισηγείται την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη.

### **Η γνώμη της CMDh**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

### **Γενικό συμπέρασμα**

Κατά συνέπεια, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβαμισόλη.