

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El levamisol es un derivado sintético de imidazotiazol que actúa como antihelmíntico de acción rápida. El levamisol actúa paralizando la musculatura del helminto en unos segundos tras el contacto al actuar sobre los ganglios nerviosos del nematodo. Al no poder mantener su posición, los helmintos son expulsados por un movimiento peristáltico normal, normalmente en las 24 horas siguientes a la administración de levamisol.

Los medicamentos que contienen levamisol están autorizados actualmente como medicamentos sujetos a prescripción médica en cuatro Estados miembros de la UE (Hungría, Letonia, Lituania y Rumanía) para el tratamiento de infecciones causadas por las siguientes especies de helmintos gastrointestinales: *Ascaris*

lumbricoides, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* y *Ancylostoma duodenale* (las especies de helmintos incluidas en la lista varían entre los Estados miembros de la UE). Las infecciones por helmintos son de las más frecuentes en todo el mundo, y afectan a las comunidades más pobres y más desfavorecidas, con acceso limitado al agua limpia, a las instalaciones sanitarias y a las medidas de higiene en zonas tropicales y subtropicales; la prevalencia más alta se ha notificado en África subsahariana, China, América del Sur y Asia. Estas infecciones suelen ser de naturaleza leve, no ponen en peligro la vida y las manifestaciones clínicas dependen del número de helmintos presentes. Las personas con infecciones de intensidad leve (pocos helmintos) suelen ser asintomáticas. Las infecciones más graves pueden causar una serie de síntomas, desde manifestaciones intestinales (diarrea y dolor abdominal), desnutrición, malestar general y debilidad hasta alteraciones del crecimiento y el desarrollo físico.

En la UE, los medicamentos que contienen levamisol se presentan en comprimidos para uso oral con concentraciones de 50 mg y 150 mg. En adultos, la posología recomendada suele ser un único comprimido de 150 mg. En los Estados miembros de la UE en los que el levamisol está aprobado para uso pediátrico, se recomienda una dosis única de 2,5 mg/kg de masa corporal. Debe administrarse una segunda dosis estándar en casos de infección grave por anquilostomas (*Necator americana* y *Ancylostoma duodenale*) o si la infección no se resuelve después de una sola administración.

Como parte del primer procedimiento de evaluación única del informe periódico de seguridad (IPS) (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) para el principio activo levamisol, se evaluaron casos graves de leucoencefalopatía tras el uso de levamisol, uno de los cuales provocó la muerte. La leucoencefalopatía ya se había identificado como un riesgo potencial del levamisol, y el término general «encefalopatía» se refleja en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen levamisol. No obstante, sobre la base de otros datos procedentes de la bibliografía acerca del riesgo de leucoencefalopatía y de las notificaciones espontáneas evaluadas en el procedimiento del PSUSA, el PRAC concluyó que una relación causal entre el levamisol y la leucoencefalopatía era al menos una posibilidad razonable y que, habida cuenta de la gravedad del riesgo, de su carácter duradero, debilitante y potencialmente mortal, y de la ausencia de factores de riesgo identificados, estaba justificada una revisión exhaustiva de todos los datos disponibles, que podía incluir consultas con los expertos pertinentes.

El 28 de agosto de 2025, la Autoridad Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios de Rumanía (NAMMDR) inició un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluara la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen levamisol y que emitiera una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El PRAC tuvo en cuenta todos los datos disponibles en relación con el problema de seguridad de la leucoencefalopatía asociada al uso de productos que contienen levamisol. Esto incluyó las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, los datos de los ensayos clínicos, de las notificaciones espontáneas y de la bibliografía y los datos preclínicos, así como las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes.

La eficacia de los medicamentos que contienen levamisol en las indicaciones autorizadas se considera bien establecida y no se cuestionó en este procedimiento. La eficacia se había demostrado previamente y no se identificaron nuevos datos sobre la eficacia durante esta revisión.

La leucoencefalopatía asociada al levamisol está reconocida en la bibliografía médica como una enfermedad grave y debilitante, que a menudo requiere diagnósticos diferenciales dilatados y complejos, que pueden retrasar el inicio de un tratamiento adecuado y dar lugar a una recuperación prolongada o complicaciones duraderas.

Los datos disponibles muestran que la leucoencefalopatía inducida por levamisol tiene un carácter idiosincrásico, es decir, no depende de la dosis y puede producirse incluso después de una única dosis baja. El tiempo transcurrido hasta la aparición suele ser de 2 a 8 semanas, pero se ha notificado una latencia más larga de hasta varios meses, lo que también supone un reto en la vigilancia del riesgo. En un número significativo de notificaciones, el levamisol era el único producto sospechoso y los pacientes no disponían de antecedentes médicos de interés.

Aunque el episodio de leucoencefalopatía se resolvió en la mayoría de los casos, en varios informes se describió un cuadro clínico grave, con prolongación del tratamiento y la hospitalización, y los pacientes solo se recuperaron después de varios meses o hasta un año. El PRAC señaló que se han notificado casos potencialmente mortales después de la comercialización con el uso de levamisol (indicación desconocida), en relación con una sola administración de levamisol en una dosis máxima de 150 mg.

El mecanismo más verosímil para la leucoencefalopatía inducida por levamisol se considera un proceso inmunomediado. Esta hipótesis está respaldada por las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la RM, así como por la mejoría documentada que se observa en los pacientes tratados con corticosteroides y plasmaféresis. Esto se ve respaldado además por el hecho de que no se ha demostrado una relación dosis-respuesta y las lesiones pueden aparecer días o semanas después de la exposición (Férrer et al., 2025¹, Fominykh et al., 2022²). Según la bibliografía, las pruebas procedentes de modelos animales de neurotoxicidad del levamisol también sugieren que el medicamento induce una respuesta inmunitaria dañina a un antígeno desconocido que culmina en la desmielinización en sujetos predispuestos, en lugar de dañar directamente los oligodendrocitos (Cortês L. et al., 2022³).

En conclusión, sobre la base de todos los datos revisados y analizados de la experiencia posterior a la comercialización y de la bibliografía, el PRAC considera que se ha establecido una asociación causal entre el uso de levamisol y la leucoencefalopatía. Esto está respaldado por múltiples casos con una relación temporal verosímil (incluidos dos casos bien descritos con una reexposición positiva), varios casos sin etiologías alternativas para la leucoencefalopatía y un mecanismo verosímil que implica una reacción inmunomediada (Fominykh et al., 2022). El PRAC considera que la leucoencefalopatía tras el

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

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

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

uso de levamisol se ha caracterizado y descrito adecuadamente, incluido el posible mecanismo de aparición.

Dado que no se pudieron identificar factores de riesgo, una relación con la dosis ni patrones clínicos, el PRAC no pudo identificar ninguna medida que permitiera a los profesionales sanitarios identificar qué pacientes tratados con levamisol podrían presentar riesgo de desarrollar leucoencefalopatía. Esto coincide con la posición de los expertos del grupo asesor científico, que llegaron a la conclusión de que no es posible predecir qué pacientes están en situación de riesgo de sufrir leucoencefalopatía inducida por levamisol. Por lo tanto, el PRAC concluyó que cualquier medida destinada a restringir el uso de levamisol no sería adecuada, ya que si bien reduciría la exposición, los pacientes expuestos al levamisol seguirían estando en riesgo de leucoencefalopatía, que se considera grave, impredecible y potencialmente mortal, en particular si no se trata. Del mismo modo, dado el carácter idiosincrásico y la rareza de la leucoencefalopatía inducida por levamisol, el PRAC consideró que cualquier medida destinada a aumentar la concienciación de los profesionales sanitarios o los pacientes sobre este riesgo no sería eficaz para reducir el riesgo de que se produzca un episodio de este tipo en la práctica clínica. Estas conclusiones fueron compartidas por los expertos del grupo asesor científico.

En vista de lo anterior, el PRAC concluyó que el riesgo de leucoencefalopatía, una enfermedad neurológica grave y potencialmente mortal, supera los beneficios de los medicamentos que contienen levamisol en el tratamiento de las infecciones por helmintos.

Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición que, de cumplirse, permitiera demostrar una relación beneficio-riesgo favorable de los medicamentos que contienen levamisol en una población de pacientes definida.

En consecuencia, el PRAC recomendó la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen levamisol.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- El PRAC examinó el procedimiento previsto en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a partir de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos que contienen levamisol.
- El PRAC revisó los datos disponibles en relación con el riesgo de leucoencefalopatía y desmielinización del SNC asociado al uso de medicamentos que contienen levamisol. Esto incluyó las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, los datos de los ensayos clínicos, las notificaciones espontáneas y la bibliografía y los datos preclínicos, así como las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes.
- Sobre la base de los datos evaluados, el PRAC confirmó una asociación causal entre el levamisol y la leucoencefalopatía, una enfermedad neurológica grave, duradera, debilitante y potencialmente mortal.
- El PRAC no pudo identificar ningún factor de riesgo de leucoencefalopatía inducida por levamisol y señaló que el riesgo era impredecible, ya que se producía incluso después de una dosis única. Por lo tanto, el PRAC no pudo identificar ninguna medida de minimización de riesgos que pudiera reducir eficazmente el riesgo de leucoencefalopatía.
- El PRAC concluyó que los riesgos de leucoencefalopatía superan los beneficios del levamisol en el tratamiento de las infecciones por helmintos intestinales, que en la mayoría de los casos son de naturaleza leve.

- Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición que, de cumplirse, permitiera demostrar una relación beneficio-riesgo favorable de los medicamentos que contienen levamisol en una población de pacientes definida.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen levamisol no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen levamisol.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CMDh considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen levamisol no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen levamisol.