

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il levamisolo è un derivato sintetico dell'imidazotiazolo che agisce come antielmintico ad azione rapida. Il levamisolo agisce paralizzando la muscolatura degli elminti entro pochi secondi dal contatto, agendo sui gangli nervosi del nematode. Gli elminti, incapaci di mantenere la propria posizione, sono espulsi dal normale movimento peristaltico, di solito entro 24 ore dalla somministrazione di levamisolo.

I medicinali contenenti levamisolo sono attualmente autorizzati come medicinali soggetti a prescrizione medica in quattro Stati membri dell'UE, ossia Lettonia, Lituania, Romania e Ungheria, per il trattamento delle infezioni causate dalle seguenti specie di elminti gastrointestinali: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* e *Ancylostoma duodenale* (le specie elmintiche elencate variano da uno Stato membro dell'UE all'altro). Le infezioni da elminti sono tra le più comuni al mondo e colpiscono le comunità più povere e svantaggiate, con scarso accesso all'acqua pulita e a strutture igienico-sanitarie nelle zone tropicali e subtropicali; la prevalenza più elevata si registra nell'Africa subsahariana, in Cina, in Sudamerica e in Asia. Di solito si tratta di infezioni lievi che non mettono a rischio la vita; il quadro clinico dipende dal numero di vermi presenti nell'organismo. Le persone con infezioni di lieve entità (pochi vermi) sono solitamente asintomatiche. Le infezioni più gravi possono causare una serie di sintomi, che vanno da manifestazioni intestinali (diarrea e dolore addominale), a malnutrizione, malessere generale e debolezza, fino a disturbi della crescita e dello sviluppo fisico.

Nell'UE i medicinali contenenti levamisolo sono disponibili sotto forma di compresse per uso orale con dosaggi di 50 mg e 150 mg. Negli adulti la posologia raccomandata è solitamente una singola compressa da 150 mg. Negli Stati membri dell'UE in cui il levamisolo è approvato per uso pediatrico, si raccomanda una dose singola di 2,5 mg/kg di peso corporeo. È necessario somministrare una seconda dose standard in caso di infezione grave da anchilostoma (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*) o se l'infezione non si risolve dopo una singola somministrazione.

Nell'ambito della procedura di valutazione unica (PSUSA) del primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) (PSUSA/00001845/202501) per la sostanza attiva levamisolo, sono stati valutati casi gravi di leucoencefalopatia a seguito dell'uso di levamisolo, uno dei quali ha comportato il decesso. La leucoencefalopatia era già stata identificata come un potenziale rischio associato al levamisolo, e il termine generale «encefalopatia» è riportato nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti levamisolo. Tuttavia, sulla base di ulteriori dati tratti dalla letteratura sul rischio di leucoencefalopatia e di relazioni spontanee valutate nella procedura PSUSA, il PRAC ha concluso che una relazione causale tra levamisolo e leucoencefalopatia era almeno una possibilità ragionevole e che, in considerazione della gravità del rischio, della sua natura duratura, debilitante e potenzialmente letale e dell'assenza di fattori di rischio individuati, era giustificato un riesame approfondito di tutti i dati disponibili, che potesse includere la consultazione di esperti pertinenti.

Il 28 agosto 2025 l'Agenzia nazionale per i medicinali e i dispositivi medici della Romania (NAMMDR) ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulla base dei dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti levamisolo e di formulare una raccomandazione sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le pertinenti autorizzazioni all'immissione in commercio.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati disponibili sulla preoccupazione di sicurezza riguardante la leucoencefalopatia associata all'uso di medicinali contenenti levamisolo. Tali dati includevano le risposte presentate per iscritto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i dati

provenienti da sperimentazioni cliniche, da segnalazioni spontanee e dalla letteratura, i dati non clinici, nonché i pareri espressi da un gruppo di esperti indipendenti.

L'efficacia dei medicinali contenenti levamisolo nelle indicazioni autorizzate è considerata consolidata e non è stata messa in discussione durante questa procedura. L'efficacia era stata precedentemente dimostrata e nel corso del presente riesame non sono stati individuati nuovi dati al riguardo.

La leucoencefalopatia associata al levamisolo è riconosciuta nella letteratura medica come una malattia grave e invalidante, che spesso richiede una diagnosi differenziale lunga e complessa, che può ritardare l'inizio di un trattamento adeguato e comportare una guarigione prolungata o complicazioni di lunga durata.

I dati disponibili mostrano che la leucoencefalopatia indotta da levamisolo è di natura idiosincratca, ossia non è dipendente dalla dose e può manifestarsi anche dopo una singola dose bassa. Il tempo di insorgenza è solitamente compreso tra 2 e 8 settimane, ma sono stati segnalati casi di latenza più lunga, fino a diversi mesi, il che rappresenta una problematica anche nel monitoraggio del rischio. In un numero significativo di segnalazioni, il levamisolo è stato indicato come il singolo medicinale sospetto e i pazienti non presentavano alcuna anamnesi clinica pertinente.

Sebbene nella maggior parte dei casi l'episodio di leucoencefalopatia si sia risolto, in diverse segnalazioni è stato descritto un quadro clinico grave, con trattamento e ricovero ospedaliero prolungati e i pazienti sono guariti solo dopo diversi mesi, fino a un anno. Il PRAC ha osservato che sono stati segnalati casi potenzialmente letali in fase post-immissione in commercio a seguito dell'uso di levamisolo (indicazione sconosciuta) in un'unica somministrazione di levamisolo a una dose massima di 150 mg.

Il meccanismo più plausibile per la leucoencefalopatia indotta da levamisolo è considerato un processo immuno-mediato. Questa ipotesi è corroborata dalle caratteristiche cliniche e dai risultati della RMI, nonché dal miglioramento documentato osservato nei pazienti trattati con corticosteroidi e scambio plasmatico. Ciò è ulteriormente corroborato dal fatto che non è stata dimostrata alcuna relazione dose-risposta e che le lesioni possono svilupparsi da giorni a settimane dopo l'esposizione (Férrer et al., 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Secondo la letteratura, le evidenze derivanti da modelli animali di neurotossicità da levamisolo suggeriscono inoltre che il medicinale induce una risposta immunitaria nociva a un antigene sconosciuto che culmina nella demielinizzazione in soggetti predisposti, anziché danneggiare direttamente gli oligodendrociti (Cortês L. et al. 2022³).

In conclusione, sulla base di tutti i dati esaminati e analizzati provenienti dall'esperienza e dalla letteratura post-immissione in commercio, il PRAC ritiene che sia stabilita un'associazione causale tra l'uso di levamisolo e la leucoencefalopatia. Ciò è corroborato da molteplici casi con una relazione temporale plausibile (compresi due casi descritti in modo adeguato con rechallenge positivo), diversi casi senza eziologie alternative per la leucoencefalopatia e un meccanismo plausibile che implica una reazione immuno-mediata (Fominykh et al., 2022). Il PRAC ritiene che la leucoencefalopatia a seguito dell'uso di levamisolo sia stata ben caratterizzata e descritta, compreso il possibile meccanismo di insorgenza.

Poiché non è stato possibile identificare alcun fattore di rischio, rapporto dose-risposta o modello clinico, il PRAC non ha potuto individuare alcuna misura che consentisse agli operatori sanitari di

¹ 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.

² 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.

³ 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.

individuare quali pazienti trattati con levamisolo potrebbero essere a rischio di sviluppare leucoencefalopatia. Ciò è in linea con il parere degli esperti del gruppo consultivo scientifico (*Scientific Advisory Group, SAG*), che hanno concluso che non è possibile prevedere quali pazienti siano a rischio di leucoencefalopatia indotta da levamisolo. Il PRAC ha pertanto concluso che qualsiasi misura volta a limitare l'uso di levamisolo non sarebbe adeguata, in quanto se comportasse una riduzione dell'esposizione, i pazienti esposti a levamisolo sarebbero comunque a rischio di leucoencefalopatia, una malattia considerata grave, imprevedibile e potenzialmente letale, in particolare se non trattata. Analogamente, data la natura idiosincratca e la rarità della leucoencefalopatia indotta da levamisolo, il PRAC ha ritenuto che qualsiasi misura volta ad aumentare la sensibilizzazione degli operatori sanitari o dei pazienti riguardo a tale rischio non sarebbe efficace per ridurre il rischio che tale evento si verifichi nella pratica clinica. Tali conclusioni sono state condivise dagli esperti del SAG.

Alla luce di quanto precede, il PRAC ha concluso che il rischio di leucoencefalopatia, una malattia neurologica grave e potenzialmente letale, supera i benefici dei medicinali contenenti levamisolo nel trattamento delle infezioni da elminti.

Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare condizioni che, se soddisfatte, dimostrerebbero un rapporto rischi/benefici positivo per i medicinali contenenti levamisolo in una determinata popolazione di pazienti.

Pertanto, il PRAC ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti levamisolo.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- Il PRAC ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza sui medicinali contenenti levamisolo.
- Il PRAC ha esaminato i dati disponibili in relazione al rischio di leucoencefalopatia e demielinizzazione del sistema nervoso centrale associato all'uso di medicinali contenenti levamisolo. Tali dati includevano le risposte presentate per iscritto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i dati provenienti da sperimentazioni cliniche, da segnalazioni spontanee e dalla letteratura, i dati non clinici, nonché i pareri espressi da un gruppo di esperti indipendenti.
- Sulla base dei dati valutati, il PRAC ha confermato un'associazione causale tra levamisolo e leucoencefalopatia, una malattia neurologica grave, persistente, debilitante e potenzialmente letale.
- Il PRAC non è stato in grado di identificare i fattori di rischio per la leucoencefalopatia indotta da levamisolo e ha osservato che il rischio era imprevedibile e si verificava anche dopo un'unica dose. Il PRAC non è stato pertanto in grado di individuare alcuna misura di minimizzazione del rischio in grado di ridurre efficacemente il rischio di leucoencefalopatia.
- Il PRAC ha concluso che i rischi di leucoencefalopatia sono superiori ai benefici di levamisolo nel trattamento delle infezioni da elminti intestinali, che nella maggior parte dei casi sono di lieve entità.
- Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare condizioni che, se soddisfatte, dimostrerebbero un rapporto rischi/benefici positivo per i medicinali contenenti levamisolo in una determinata popolazione di pazienti.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti levamisolo non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti levamisolo.

Parere del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusioni generali

Il CMDh ritiene, di conseguenza, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti levamisolo non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CMDh raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti levamisolo.