

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Levamisole huwa derivattiv sintetiku tal-imidazothiazole li jaġixxi bħala antelmintiku b'azzjoni rapida. Levamisole jaġixxi billi jipparalizza l-muskolatura tal-elminta fi żmien sekondi minn kuntatt billi jaġixxi fuq il-ganglija tan-nervituri nematojdi. Peress li ma jkunux jistgħu jzommu l-pożizzjoni tagħhom, l-elminti jitkeċċew permezz ta' moviment peristaltiku normali, normalment fi żmien 24 siegħa mill-għoti ta' levamisole.

Prodotti mediċinali li fihom levamisole bħalissa huma awtorizzati bħala mediċini li jingħataw biss b'riċetta ta' tabib f'erba' Stati Membri tal-UE, fl-Ungerija, fil-Latvja, fil-Litwanja u fir-Rumanija, għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati mill-ispeċijiet elminti gastrointestinali li ġejjin: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* u *Ancylostoma duodenale* (l-ispeċijiet elminti elenkati jvarjaw bejn l-Istati Membri tal-UE). L-infezzjonijiet tal-elminti huma fost l-aktar infezzjonijiet komuni madwar id-dinja, u jaffettwaw lill-komunitajiet l-aktar foqra u l-aktar fil-bżonn b'aċċess batut għall-ilma nadif, is-sanità u l-iġjene f'żoni tropikali u subtropikali, bl-ogħla prevalenza rrapportata mill-Afrika sub-Saħarjana, miċ-Ċina, mill-Amerka t'Isfel u mill-Asja. Dawn l-infezzjonijiet normalment ikunu ta' natura ħafifa u ma jkunux ta' periklu għall-ħajja, bi preżentazzjoni klinika li tiddependi min-numru ta' dud li jkun preżenti. Persuni b'infezzjonijiet ta' intensità ħafifa (ftit dud) normalment ikunu asintomatiċi. Infezzjonijiet aktar b'saħħithom jistgħu jikkawżaw firxa ta' sintomi, minn manifestazzjonijiet intestinali (dijarea u wġiġħ addominali), malnutrizzjoni, telqa ġenerali u dgħufija għal tkabbir u żvilupp fiżiku insuffiċjenti.

Fl-UE, prodotti mediċinali li fihom levamisole jiġu bħala pilloli għall-użu orali b'qawwiet ta' 50 mg u 150 mg. Fl-adulti, il-pożoloġija rakkomandata hija normalment pillola waħda ta' 150 mg. Fl-Istati Membri tal-UE fejn levamisole huwa approvat għall-użu pedjatriku, hija rakkomandata doża waħda ta' 2.5 mg/kg tal-massa tal-ġisem. Għandha tingħata t-tieni doża standard f'każijiet ta' infezzjoni severa tal-hookworm (*Necator americanus* u *Ancylostoma duodenale*) jew jekk l-infezzjoni ma tfixx wara għoti wieħed.

Bħala parti mill-proċedura ta' valutazzjoni unika (PSUSA) tal-ewwel rapport perjodiku ta' aġġornament dwar is-sikurezza (PSUR) (PSUSA/00001845/202501) għas-sustanza attiva levamisole, ġew ivvalutati każijiet serji ta' lewkoenċefalopatija wara l-użu ta' levamisole, li wieħed minnhom irriżulta f'mewt. Il-lewkoenċefalopatija kienet diġà giet identifikata bħala riskju potenzjali b'levamisole, u t-terminu ġenerali enċefalopatija huwa rifless fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom levamisole. Madankollu, abbażi ta' *data* ulterjuri mil-letteratura dwar ir-riskju ta' lewkoenċefalopatija u rapporti spontanji vvalutati fil-proċedura tal-PSUSA, il-PRAC ikkonkluda li relazzjoni kawżali bejn levamisole u lewkoenċefalopatija kienet tal-inqas possibbiltà raġonevoli u li fid-dawl tas-severità tar-riskju, in-natura dejjiema, debilitanti u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja tagħha, u n-nuqqas ta' fatturi ta' riskju identifikati, kien iġġustifikat rieżami bir-reqqa tad-*data* kollha disponibbli, li jista' jinkludi konsultazzjoni ma' esperti rilevanti.

Fit-28 ta' Awwissu 2025, l-Awtorità Nazzjonali tal-Mediċini u l-Apparati Mediċi tar-Rumanija (NAMMDR) tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li jirriżulta mid-*data* dwar il-farmakovigilanza u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt li għandu dan it-tħassib fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom levamisole u biex jidher rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-PRAC ikkunsidra d-*data* kollha disponibbli fir-rigward tat-tħassib dwar is-sigurtà tal-lewkoenċefalopatija assoċjata mal-użu ta' prodotti li fihom levamisole. Dan kien jinkludi t-twegibiet sottomessi bil-miktub mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, *data* minn provi kliniċi,

minn rapportar spontanju u mil-letteratura, *data* mhux klinika, kif ukoll il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti.

L-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom levamisole fl-indikazzjonijiet awtorizzati hija kkunsidrata bħala stabbilita sew u ma gietx ikkontestata f'din il-proċedura. L-effikaċja ntweriet qabel u ma giet identifikata l-ebda *data* ġdida dwar l-effikaċja matul dan ir-rieżami.

Il-lewkoenċefalopatija assoċjata ma' levamisole hija rikonoxxuta fil-letteratura medika bħala marda severa u debilitanti, li ħafna drabi teħtieġ dijanjostika differenzjali twila u diffiċli, li tista' ddewwem il-bidu ta' trattament xieraq u tista' twassal għal irkupru fit-tul jew kumplikazzjonijiet dejjiema.

Id-*data* disponibbli turi li l-lewkoenċefalopatija indotta minn levamisole għandha natura idjosinkratika, jiġifieri, ma tiddependix mid-doża u tista' sseħħ anki wara doża waħda baxxa. It-tul ta' żmien li tiegħu biex tibda taħdem ġeneralment ikun bejn ġimagħtejn u tmien ġimgħat, iżda giet irrapportata latenza itwal sa diversi xhur, li tippreżenta wkoll sfida fil-monitoraġġ tar-riskju. F'għadd sinifikanti ta' rapporti, levamisole ġie rrapportat bħala l-uniku prodott suspettat u l-pazjenti ma kellhom l-ebda storja medika rilevanti rrapportata.

Għalkemm l-avveniment ta' lewkoenċefalopatija ġie solvut fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, f'diversi rapporti, giet deskritta stampa klinika serja, it-trattament u r-rikoveru l-isptar ġew estiżi, u l-pazjenti rkupraw biss wara diversi xhur sa sena. Il-PRAC innota li ġew irrapportati każijiet ta' periklu għall-ħajja f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq wara l-użu ta' levamisole (indikazzjoni mhux magħrufa) f'għoti wieħed ta' levamisole f'doża massima ta' 150 mg.

Il-mekkaniżmu l-aktar plawżibbli għal-lewkoenċefalopatija indotta minn levamisole huwa kkunsidrat bħala proċess medjat mis-sistema immunitarja. Din l-ipoteżi hija appoġġata minn karatteristiċi kliniċi u sejbiet tal-MRI, kif ukoll mit-titjib dokumentat osservat f'pazjenti ttrattati b'kortikosteroidi u bi skambju tal-plażma. Din hija appoġġata wkoll mill-fatt li ma ntweriet l-ebda relazzjoni bejn id-doża u r-rispons, u l-leżjonijiet jistgħu jiżviluppaw minn jiem sa ġimgħat wara l-esponiment (Férrer et. al, 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Skont il-letteratura, l-evidenza mill-mudelli tal-animali tan-newrotossicità b'levamisole tissuġġerixxi wkoll li l-mediċina tikkawża rispons immunitarju dannuż għal antiġenu mhux magħruf li jilħaq il-qofol tiegħu fid-demijelinazzjoni f'individwi predisposti, aktar milli jagħmel ħsara diretta lill-oligodendroċiti (Cortês L. et al 2022³).

Bħala konklużjoni, abbażi tad-*data* kollha riveduta u analizzata mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u l-letteratura, il-PRAC iqis li hija stabbilita assoċjazzjoni kawżali bejn l-użu ta' levamisole u l-lewkoenċefalopatija. Din hija appoġġata minn każijiet multipli b'relazzjoni temporali plawżibbli (inkluż żewġ każijiet deskritti sew b'riesponiment pożittiv), diversi każijiet mingħajr ebda etjoloġija alternattiva għal-lewkoenċefalopatija u mekkaniżmu plawżibbli li jimplika reazzjoni medjata mis-sistema immunitarja (Fominykh et al, 2022). Il-PRAC iqis li l-lewkoenċefalopatija wara l-użu ta' levamisole giet ikkaratterizzata u deskritta sew, inkluż mekkaniżmu possibbli ta' okkorrenza.

Peress li ma seta' jiġi identifikat l-ebda fattur ta' riskju, relazzjoni tad-doża, jew mudell kliniku, il-PRAC ma seta' jidentifika l-ebda miżura li tippermetti lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa jidentifikaw liema pazjenti ttrattati b'levamisole jistgħu jkunu f'riskju li jiżviluppaw lewkoenċefalopatija. Dan jallinja mal-pożizzjoni tal-esperti tal-SAG, li kkonkludew li mhuwiex possibbli li jiġi previst liema pazjenti jinsabu f'riskju ta' lewkoenċefalopatija indotta minn levamisole. Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li kwalunkwe

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.

mizura li għandha l-għan li tirrestringi l-użu ta' levamisole ma tkunx adegwata, peress li twassal għal esponiment imnaqqas, il-pazjenti esposti għal levamisole xorta jkunu f'riskju ta' lewkoencefalopatija, li titqies bħala serja, imprevedibbli, u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja, b'mod partikolari jekk titħalla mhux ittrattata. B'mod simili, minħabba n-natura idjosinkratika u r-rarità tal-lewkoencefalopatija indotta minn levamisole, il-PRAC ikkunsidra li kwalunkwe mizura li għandha l-għan li żżid is-sensibilizzazzjoni tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa jew tal-pazjenti dwar dan ir-riskju ma tkunx effettiva biex tnaqqas ir-riskju li jseħħ avveniment bħal dan fil-prassi klinika. L-esperti tal-SAG kellhom l-istess konkluzjonijiet.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li r-riskju ta' lewkoencefalopatija, marda newrologika serja u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja, huwa akbar mill-benefiċċji ta' prodotti mediċinali li fihom levamisole fit-trattament ta' infezzjonijiet tal-elminti.

Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika kundizzjonijiet li, jekk jiġu ssodisfati, juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom levamisole f'popolazzjoni ta' pazjenti definita.

Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom levamisole.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta mid-*data* tal-farmakoviġilanza dwar il-prodotti mediċinali li fihom levamisole.
- Il-PRAC irrieżamina d-*data* disponibbli fir-rigward tar-riskju ta' lewkoencefalopatija u demijelinazzjoni tas-CNS assoċjata mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom levamisole. Dan kien jinkludi t-tweġibiet ipprezentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub, *data* minn provi kliniċi, rappurtar spontanju u letteratura, *data* mhux klinika, kif ukoll il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti.
- Abbażi tad-*data* vvalutata, il-PRAC ikkonferma assoċjazzjoni kawżali bejn levamisole u lewkoencefalopatija, marda newrologika serja, dejjiema, debilitanti, u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja.
- Il-PRAC ma setax jidentifika fatturi ta' riskju għal-lewkoencefalopatija indotta minn levamisole u nnota li r-riskju kien imprevedibbli, li jseħħ anki wara doża waħda. Għalhekk, il-PRAC ma setax jidentifika l-ebda mizura ta' minimizzazzjoni tar-riskju li effettivament tnaqqas ir-riskju ta' lewkoencefalopatija.
- Il-PRAC ikkonkluda li r-riskji ta' lewkoencefalopatija huma akbar mill-benefiċċju ta' levamisole fit-trattament ta' infezzjonijiet tal-elminti intestinali, li fil-biċċa l-kbira tal-każijiet huma ta' natura ħafifa.
- Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika kundizzjonijiet li, jekk jiġu ssodisfati, juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom levamisole f'popolazzjoni ta' pazjenti definita.

Konsegwentement, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom levamisole mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom levamisole.

Požizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konklużjoni globali

Konsegwentement, is-CMDh iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom levamisole mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CMDh jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom levamisole.