

**Bijlage II**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Levamisol is een synthetisch imidazothiazoolderivaat dat werkt als een snelwerkend anthelminticum. Levamisol werkt door de musculatuur van de helmint binnen enkele seconden na contact te verlammen door in te werken op de zenuwganglia van de nematode. De helminten kunnen hun positie niet behouden en worden door de normale peristaltische beweging uitgescheiden, gewoonlijk binnen 24 uur na toediening van levamisol.

Geneesmiddelen die levamisol bevatten zijn momenteel in vier EU-lidstaten (Hongarije, Letland, Litouwen en Roemenië) goedgekeurd als voorschriftplichtige geneesmiddelen voor de behandeling van infecties veroorzaakt door de volgende soorten gastro-intestinale helminten: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* en *Ancylostoma duodenale* (waarbij de vermelde helmintsoorten tussen de EU-lidstaten kunnen variëren). Helmintinfecties behoren wereldwijd tot de meest voorkomende infecties en treffen de armste en meest achtergestelde gemeenschappen met slechte toegang tot schoon water, sanitaire voorzieningen en hygiëne in tropische en subtropische gebieden, waarbij de hoogste prevalentie wordt gemeld in Sub-Saharaans Afrika, China, Zuid-Amerika en Azië. Deze infecties zijn meestal licht van aard en niet levensbedreigend, waarbij het klinische beeld afhangt van het aantal wormen. Mensen met infecties van lichte intensiteit (weinig wormen) zijn meestal asymptomatisch. Zwaardere infecties kunnen een scala aan symptomen veroorzaken, van intestinale manifestaties (diarree en buikpijn), ondervoeding, algemene malaise en zwakte tot verminderde groei en lichamelijke ontwikkeling.

In de EU zijn geneesmiddelen die levamisol bevatten verkrijgbaar in de vorm van tabletten voor oraal gebruik met sterkten van 50 mg en 150 mg. Bij volwassenen is de aanbevolen dosering gewoonlijk één tablet van 150 mg. In EU-lidstaten waar levamisol voor pediatrisch gebruik is goedgekeurd, wordt een enkelvoudige dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht aanbevolen. Er dient een tweede standaarddosis te worden toegediend in geval van een ernstige infectie met haakworm (*Necator americanus* en *Ancylostoma duodenale*) of als de infectie niet na de toediening van één dosis verdwijnt.

Als onderdeel van de procedure voor de eenmalige beoordeling (PSUSA/00001845/202501) van de werkzame stof levamisol in het kader van het eerste periodieke veiligheidsverslag (PSUR) werden ernstige gevallen van leuko-encefalopathie – waarvan één met fatale afloop – na gebruik van levamisol beoordeeld. Leuko-encefalopathie was al vastgesteld als potentieel risico van levamisol, en de algemene term 'encefalopathie' komt terug in de productinformatie van geneesmiddelen die levamisol bevatten. Niettemin concludeerde het PRAC, op basis van verdere gegevens uit de literatuur over het risico op leuko-encefalopathie en de spontane meldingen die in de PSUSA-procedure werden beoordeeld, dat een causaal verband tussen levamisol en leuko-encefalopathie op zijn minst een redelijke mogelijkheid vormt en dat, gezien de ernst van het risico op de ziekte, het langdurige, invaliderende en potentieel levensbedreigende karakter ervan, en de afwezigheid van vastgestelde risicofactoren, een grondige beoordeling van alle beschikbare gegevens, mogelijk inclusief overleg met desbetreffende deskundigen, passend was.

Op 28 augustus 2025 heeft de nationale autoriteit voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen van Roemenië (NAMMDR) op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking een verwijzing uit hoofde van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet en daarbij het PRAC verzocht het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-ricoverhouding van geneesmiddelen die levamisol bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens met betrekking tot de veiligheidsbedenkingen over leuko-encefalopathie in verband met het gebruik van producten die levamisol bevatten in aanmerking genomen. Dit omvatte de schriftelijke antwoorden van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen, gegevens uit klinische proeven, spontane meldingen en de literatuur, niet-klinische gegevens, evenals de standpunten van een groep onafhankelijke deskundigen.

De werkzaamheid van geneesmiddelen die levamisol bevatten bij de goedgekeurde indicaties wordt als algemeen vastgesteld beschouwd en werd in deze procedure niet in twijfel getrokken. De werkzaamheid was in het verleden al aangetoond en tijdens deze beoordeling werden geen nieuwe gegevens hieromtrent vastgesteld.

Levamisolgeassocieerde leuko-encefalopathie wordt in de medische literatuur erkend als een ernstige en beperkende ziekte, waarvoor vaak langdurige en moeilijke differentiële diagnostiek nodig is, die het starten van passende behandeling kan vertragen en kan leiden tot een langdurig hersteltraject of blijvende complicaties.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat door levamisol geïnduceerde leuko-encefalopathie een idiosyncratisch karakter heeft, d.w.z. dat het niet dosisafhankelijk is en zelfs na één enkele lage dosis kan optreden. De tijd tot aanvang is gewoonlijk tussen de twee en acht weken, maar er is ook melding gemaakt van langere latentieperioden van tot wel enkele maanden, wat een aanvullende uitdaging vormt bij het monitoren van het risico. In een significant aantal meldingen werd levamisol gemeld als het enige verdachte product en hadden patiënten geen gemelde relevante medische voorgeschiedenis.

Hoewel de leuko-encefalopathie in de meeste gevallen uiteindelijk verdween, werd in verschillende meldingen een ernstig klinisch beeld beschreven, waren de behandeling en ziekenhuisopname langdurig van aard en herstelden de patiënten pas na enkele maanden tot een jaar. Het PRAC merkte op dat er na het in de handel brengen levensbedreigende aandoeningen zijn gemeld na gebruik van levamisol (bij een onbekende indicatie), bij een eenmalige toediening van levamisol in een dosis van maximaal 150 mg.

Een immuungemedieerd proces wordt als het meest plausibele mechanisme voor door levamisol geïnduceerde leuko-encefalopathie beschouwd. Deze hypothese wordt ondersteund door klinische kenmerken en MRI-bevindingen en door de gedocumenteerde verbetering die werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met corticosteroïden en plasma-uitwisseling. Dit wordt verder ondersteund door het feit dat er geen dosis-responsrelatie is aangetoond en dat laesies dagen tot weken na blootstelling kunnen ontstaan (Férrer et al., 2025<sup>1</sup>, Fominykh et al., 2022<sup>2</sup>). Volgens de literatuur wijst bewijs uit diermodellen van levamisolneurotoxiciteit er ook op dat het geneesmiddel een schadelijke immuunreactie tegen een onbekend antigeen induceert, wat bij vatbare personen uitmondt in demyelinisatie, in plaats van dat het rechtstreeks oligodendrocyten beschadigt (Cortês L. et al., 2022<sup>3</sup>).

Concluderend is het PRAC, op basis van alle beoordeelde en geanalyseerde gegevens uit ervaringen na het in de handel brengen en uit de literatuur, van mening dat er een causaal verband is vastgesteld tussen het gebruik van levamisol en leuko-encefalopathie. Dit wordt ondersteund door meerdere gevallen met een plausibel temporeel verband (waaronder twee goed beschreven gevallen met positieve rechallenge), verschillende gevallen zonder alternatieve etiologieën voor leuko-encefalopathie en een plausibel mechanisme dat een immuungemedieerde reactie impliceert (Fominykh et al., 2022).

---

<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.

Het PRAC is van oordeel dat leuko-encefalopathie na gebruik van levamisol goed is gekarakteriseerd en beschreven, met inbegrip van een mogelijk mechanisme voor het optreden ervan.

Aangezien er geen risicofactoren, dosisrelaties of klinische patronen konden worden vastgesteld, kon het PRAC geen maatregelen uitwerken die professionele zorgverleners in staat zouden stellen te bepalen welke met levamisol behandelde patiënten mogelijk risico lopen om leuko-encefalopathie te ontwikkelen. Dit sluit aan bij het standpunt van de deskundigen van de wetenschappelijke adviesgroep (SAG), die tot de conclusie kwamen dat het niet mogelijk is te voorspellen welke patiënten risico lopen op door levamisol geïnduceerde leuko-encefalopathie. Het PRAC concludeerde daarom dat elke maatregel die gericht is op het beperken van het gebruik van levamisol niet afdoende zou zijn, omdat patiënten die aan levamisol worden blootgesteld zelfs bij een verminderde blootstelling nog steeds risico lopen op leuko-encefalopathie, wat wordt beschouwd als een ernstige, onvoorspelbare en potentieel levensbedreigende aandoening, met name als deze niet wordt behandeld. Evenzo was het PRAC van mening dat, gezien het idiosyncratische karakter en de zeldzaamheid van door levamisol geïnduceerde leuko-encefalopathie, elke maatregel die gericht is op het vergroten van het bewustzijn van zorgverleners of patiënten over dit risico, niet effectief zou zijn om het risico op een dergelijke gebeurtenis in de klinische praktijk te verminderen. Deze conclusies werden gedeeld door de deskundigen van de SAG.

In het licht van het bovenstaande concludeerde het PRAC dat het risico op leuko-encefalopathie, een ernstige en mogelijk levensbedreigende neurologische ziekte, groter is dan de voordelen van geneesmiddelen die levamisol bevatten bij de behandeling van helmintinfecties.

Voorts kon het PRAC geen voorwaarden vaststellen die bij vervulling een positieve baten-risicoverhouding zouden aantonen voor geneesmiddelen die levamisol bevatten in een gedefinieerde patiëntenpopulatie.

Daarom adviseerde het PRAC om de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die levamisol bevatten in te trekken.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen die levamisol bevatten in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft de beschikbare gegevens met betrekking tot het risico op leuko-encefalopathie en CZS-demyelinisatie in verband met het gebruik van geneesmiddelen die levamisol bevatten beoordeeld. Dit omvatte de schriftelijke antwoorden van de houders van de handelsvergunning, gegevens uit klinische proeven, spontane meldingen en de literatuur, niet-klinische gegevens, evenals de standpunten van een groep onafhankelijke deskundigen.
- Op basis van de beoordeelde gegevens bevestigde het PRAC dat er een causaal verband bestaat tussen levamisol en leuko-encefalopathie, een ernstige, langdurige, invaliderende en potentieel levensbedreigende neurologische ziekte.
- Het PRAC kon geen risicofactoren voor door levamisol geïnduceerde leuko-encefalopathie vaststellen en merkte op dat het risico onvoorspelbaar was en zich zelfs na één enkele dosis voordeed. Het PRAC kon daarom geen risicobeperkende maatregelen vaststellen die het risico op leuko-encefalopathie effectief zouden verminderen.

- Het PRAC concludeerde dat de risico's op leuko-encefalopathie groter zijn dan het voordeel van levamisol bij de behandeling van intestinale helmintinfecties, die in de meeste gevallen licht van aard zijn.
- Verder kon het PRAC geen voorwaarden vaststellen die bij vervulling een positieve baten-risicoverhouding zouden aantonen voor geneesmiddelen die levamisol bevatten in een gedefinieerde patiëntenpopulatie.

Het Comité is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van middelen die levamisol bevatten niet gunstig is.

Daarom beveelt het Comité uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen van middelen die levamisol bevatten aan.

### **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

### ***Algemene conclusie***

De CMD(h) is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die levamisol bevatten niet gunstig is.

Daarom beveelt de CMD(h) uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die levamisol bevatten aan.