

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O levamisol é um derivado sintético do imidazotiazol que atua como anti-helmíntico de ação rápida. O levamisol atua paralisando a musculatura do helminta alguns segundos após o contacto, atuando sobre os gânglios nervosos do nemátodo. Incapazes de manter a sua posição, os helmintas são expelidos através dos movimentos peristálticos normais, geralmente no prazo de 24 horas após a administração do levamisol.

Os medicamentos que contêm levamisol estão atualmente autorizados como medicamentos sujeitos a receita médica em quatro Estados-Membros da UE, Hungria, Letónia, Lituânia e Roménia, para o tratamento de infeções causadas pelas seguintes espécies de helmintas gastrointestinais: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* e *Ancylostoma duodenale* (sendo que a lista das espécies helmínticas varia entre os Estados-Membros da UE). As infeções por helmintas estão entre as infeções mais comuns em todo o mundo, afetando as comunidades mais pobres e mais carenciadas, que têm pouco acesso a água limpa, saneamento e higiene, e que vivem em zonas tropicais e subtropicais, sendo que a maior prevalência se regista na África Subsariana, na China, na América do Sul e na Ásia. Estas infeções são geralmente de natureza ligeira e não representam perigo de vida, e a apresentação clínica depende do número de vermes alojados no hospedeiro. As pessoas com infeções ligeiras (com poucos vermes) são geralmente assintomáticas. Infeções mais graves podem causar múltiplos sintomas, desde manifestações intestinais (diarreia e dor abdominal), malnutrição, mal-estar geral e fraqueza até atrasos do crescimento e do desenvolvimento físico.

Na UE, os medicamentos que contêm levamisol estão disponíveis na forma de comprimidos para uso oral nas doses de 50 mg e 150 mg. Em adultos, a posologia recomendada é geralmente de um comprimido único de 150 mg. Nos Estados-Membros da UE onde o levamisol está aprovado para utilização pediátrica, é recomendada uma dose única de 2,5 mg/kg de peso corporal. Deve ser administrada uma segunda dose padrão em casos de infeção grave com ancilostomídeos (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*) ou se a infeção não ficar resolvida após uma administração única.

No âmbito do primeiro procedimento de avaliação única do relatório periódico de segurança (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) para a substância ativa levamisol, foram avaliados casos graves de leucoencefalopatia na sequência da utilização de levamisol, um dos quais resultou em morte. A leucoencefalopatia já tinha sido identificada como um risco potencial com o levamisol e o termo geral «encefalopatia» está refletido na informação do medicamento dos medicamentos que contêm levamisol. No entanto, com base em dados adicionais da literatura sobre o risco de leucoencefalopatia e em notificações espontâneas avaliadas no procedimento PSUSA, o PRAC concluiu que uma relação causal entre o levamisol e a leucoencefalopatia era, pelo menos, uma possibilidade razoável e que, tendo em conta a gravidade do risco, a sua natureza prolongada, debilitante e potencialmente fatal, e a ausência de fatores de risco identificados, se justificava uma análise exaustiva de todos os dados disponíveis, que pode incluir a consulta de peritos relevantes.

Em 28 de agosto de 2025, a Autoridade Nacional dos Medicamentos e dos Dispositivos Médicos da Roménia (NAMMDR) desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm levamisol e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O PRAC considerou todos os dados disponíveis relativos à questão de segurança de leucoencefalopatia associada à utilização de medicamentos que contêm levamisol. Isto incluiu as respostas apresentadas por escrito pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, dados de ensaios clínicos, de notificações espontâneas e da literatura, dados não clínicos, bem como as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes.

A eficácia dos medicamentos que contêm levamisol nas indicações autorizadas é considerada como estando bem estabelecida e não foi questionada neste procedimento. A eficácia foi previamente demonstrada e não foram identificados novos dados de eficácia durante esta revisão.

A leucoencefalopatia associada ao levamisol é reconhecida na literatura médica como uma doença grave e debilitante, que muitas vezes requer diagnósticos diferenciais longos e difíceis, o que pode atrasar o início do tratamento adequado e pode levar a um tempo prolongado de recuperação ou a complicações duradouras.

Os dados disponíveis mostram que a leucoencefalopatia induzida pelo levamisol tem uma natureza idiossincrática, ou seja, não é dependente da dose e pode ocorrer mesmo após uma dose única baixa. O tempo até ao início dos sintomas é normalmente de 2 a 8 semanas, mas foi notificado um período de latência mais longo, que pode ir até vários meses, o que também constitui um desafio para a monitorização do risco. Num número significativo de casos reportados, o levamisol foi indicado como o único medicamento suspeito e não tinham sido comunicados quaisquer antecedentes médicos relevantes nesses doentes.

Embora a leucoencefalopatia se tenha resolvido na maioria dos casos, em vários relatos foi descrito um quadro clínico grave, com prolongamento do tratamento e da hospitalização, tendo os doentes demorado vários meses, até um ano, a recuperar. O PRAC observou que foram notificados casos potencialmente fatais em contexto pós-comercialização na sequência da utilização de levamisol (indicação desconhecida) em administração única numa dose máxima de 150 mg.

Considera-se que o mecanismo mais plausível para a leucoencefalopatia induzida pelo levamisol seja um processo imunomediado. Esta hipótese é sustentada pelas características clínicas e pelos resultados das imagens de ressonância magnética, bem como pela melhoria documentada observada em doentes tratados com corticosteroides e plasmaférese. É ainda corroborada pelo facto de não ter sido demonstrada qualquer relação dose-resposta e de as lesões poderem desenvolver-se vários dias a semanas após a exposição (Férrer et al., 2025¹, Fominykh et al., 2022²). Segundo a literatura, as evidências de neurotoxicidade com levamisol em modelos animais também sugerem que o medicamento atua mais através da indução de uma resposta imunitária prejudicial a um antigénio desconhecido e que culmina em desmielinização em indivíduos predispostos, do que através de danos diretos nos oligodendrócitos (Cortês L. et al., 2022³).

Em conclusão, com base em todos os dados revistos e analisados a partir da experiência pós-comercialização e da literatura, o PRAC considera que está estabelecida uma associação causal entre a utilização de levamisol e a leucoencefalopatia. Este facto é apoiado por vários casos em que existe uma relação temporal plausível (incluindo dois casos bem descritos com uma reexposição positiva), vários casos em que não existem etiologias alternativas para a leucoencefalopatia e por um mecanismo plausível envolvendo uma reação imunomediada (Fominykh et al., 2022). O PRAC

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 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.

considera que a leucoencefalopatia após a utilização de levamisol foi bem caracterizada e descrita, incluindo um possível mecanismo de ocorrência.

Uma vez que não foi possível identificar fatores de risco, uma relação com a dose nem um padrão clínico, o PRAC não conseguiu identificar quaisquer medidas que permitissem aos profissionais de saúde identificar quais os doentes tratados com levamisol que poderiam estar em risco de desenvolver leucoencefalopatia. Isto está em linha com o posicionamento dos peritos do grupo consultivo científico (SAG), que concluíram que não é possível prever quais os doentes em risco de leucoencefalopatia induzida pelo levamisol. Por conseguinte, o PRAC concluiu que qualquer medida destinada a restringir a utilização de levamisol não seria adequada, mesmo que conduzisse à redução da exposição, já que os doentes expostos ao levamisol continuariam em risco de leucoencefalopatia, que é considerada grave, imprevisível e potencialmente fatal, especialmente se não for tratada. Do mesmo modo, dada a natureza idiossincrática e a raridade da leucoencefalopatia induzida pelo levamisol, o PRAC considerou que qualquer medida destinada a aumentar a sensibilização dos profissionais de saúde ou dos doentes para este risco não seria eficaz para reduzir o risco de ocorrência deste acontecimento na prática clínica. Estas conclusões foram partilhadas pelos peritos do SAG.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que o risco de leucoencefalopatia, uma doença neurológica grave e potencialmente fatal, é superior aos benefícios dos medicamentos que contêm levamisol para o tratamento de infeções helmínticas.

Além disso, o PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas, demonstrariam uma relação benefício-risco positiva para os medicamentos que contêm levamisol numa população de doentes definida.

Consequentemente, o PRAC recomendou a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm levamisol.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que,

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos que contêm levamisol.
- O PRAC reviu os dados disponíveis em relação ao risco de leucoencefalopatia e de desmielinização do sistema nervoso central associado à utilização de medicamentos que contêm levamisol. Isto incluiu as respostas apresentadas por escrito pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, dados de ensaios clínicos, notificações espontâneas e a literatura, dados não clínicos, bem como as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes.
- Com base nos dados avaliados, o PRAC confirmou uma associação causal entre o levamisol e a leucoencefalopatia, uma doença neurológica grave, prolongada, debilitante e potencialmente fatal.
- O PRAC não conseguiu identificar fatores de risco para a leucoencefalopatia induzida pelo levamisol e observou que o risco era imprevisível, podendo mesmo ocorrer após uma dose única. Por conseguinte, o PRAC não conseguiu identificar medidas de minimização do risco que reduzissem efetivamente o risco de leucoencefalopatia.
- O PRAC concluiu que os riscos de leucoencefalopatia são superiores aos benefícios do levamisol no tratamento de infeções intestinais provocadas por helmintas, que são, na maioria dos casos, de natureza ligeira.

- Além disso, o PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas, demonstrariam uma relação benefício-risco positiva para os medicamentos que contêm levamisol numa população de doentes definida.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm levamisol não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm levamisol.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm levamisol não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm levamisol.