

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Levamisolul este un derivat sintetic de imidazotiazol care acționează ca un antihelmintic cu acțiune rapidă. Levamisolul acționează paralizând masa musculară a helminților în decurs de câteva secunde de la contactul cu ganglionii nervoși ai nematodelor. Neputând să-și mențină poziția, helminții sunt eliminați prin peristaltismul intestinal normal, de obicei în decurs de 24 de ore de la administrarea levamisolului.

Medicamentele care conțin levamisol sunt autorizate în prezent ca medicamente eliberate numai pe bază de prescripție medicală în patru state membre ale UE, în Ungaria, Letonia, Lituania și România, pentru tratamentul infecțiilor cauzate de următoarele specii de helminți gastrointestinali: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* și *Ancylostoma duodenale* (lista speciilor helmintice poate varia între statele membre). Infecțiile cu helminți se numără printre cele mai frecvente infecții la nivel mondial, afectând în special comunitățile cele mai sărace și defavorizate, cu acces redus la apă potabilă, salubritate și igienă, din zonele tropicale și subtropicale, cea mai mare prevalență fiind raportată în Africa Subsahariană, China, America de Sud și Asia. Aceste infecții sunt de obicei ușoare și nu pun viața în pericol, tabloul clinic depinzând de încărcătura parazitară. Persoanele cu infecții de intensitate ușoară (puțini viermi intestinali) sunt de obicei asimptomatice. Infecțiile mai severe pot cauza o serie de simptome, de la manifestări intestinale (diaree și durere abdominală), malnutriție, stare generală alterată și slăbiciune, până la încetinirea creșterii și a dezvoltării fizice.

În Uniunea Europeană, medicamentele care conțin levamisol sunt disponibile sub formă de comprimate pentru administrare orală, în doze de 50 mg și 150 mg. La adulți, doza recomandată este, în general, un comprimat de 150 mg. În statele membre în care levamisolul este aprobat pentru uz pediatric, se recomandă o doză unică de 2,5 mg/kg greutate corporală. Administrarea unei a doua doze standard se recomandă în cazul infestațiilor severe cu *Necator americanus* și *Ancylostoma duodenale* sau dacă infecția persistă după o singură administrare.

În cadrul primei proceduri de evaluare unică a raportului periodic actualizat privind siguranța (PSUSA PSUR) (PSUSA/00001845/202501) pentru substanța activă levamisol, au fost analizate cazuri grave de leucoencefalopatie asociate utilizării acestuia. Unul dintre aceste cazuri s-a soldat cu deces.

Leucoencefalopatia a fost deja identificată ca risc potențial asociat cu levamisolul, iar termenul general de „encefalopatie” se reflectă în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin levamisol. Cu toate acestea, pe baza datelor suplimentare din literatura de specialitate privind riscul de leucoencefalopatie și a raportărilor spontane evaluate în cadrul procedurii PSUSA, PRAC a concluzionat că o relație cauzală între levamisol și leucoencefalopatie este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Având în vedere gravitatea riscului, caracterul de lungă durată, debilitant și potențial fatal, precum și absența factorilor de risc identificați, se justifică o revizuire aprofundată a tuturor datelor disponibile, inclusiv prin consultarea experților relevanți.

La 28 august 2025, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDR) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin levamisol și să emită o recomandare cu privire la menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor relevante de punere pe piață.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

PRAC a luat în considerare toate datele disponibile în legătură cu problema de siguranță a leucoencefalopatiei asociată cu utilizarea medicamentelor care conțin levamisol. Printre acestea s-au numărat răspunsurile transmise în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, date din studiile

clinice intervenționale, din raportări spontane și din literatura de specialitate, date neclinice, precum și opiniile exprimate de un grup de experți independenți.

Eficacitatea medicamentelor care conțin levamisol în indicațiile autorizate este considerată bine stabilită și nu a fost pusă la îndoială în această procedură. Eficacitatea a fost demonstrată anterior și nu s-au identificat date noi privind eficacitatea în cursul acestei reexaminări.

Leucoencefalopatia asociată cu levamisol este recunoscută în literatura medicală ca o afecțiune severă și debilitantă, care necesită adesea un diagnostic diferențial complex și de durată, care poate întârzia inițierea unui tratament adecvat și poate conduce la recuperare prelungită sau la complicații pe termen lung.

Datele disponibile arată că leucoencefalopatia indusă de levamisol are un caracter idiosincratic, adică nu depinde de doză și poate apărea chiar și după o singură doză mică. Timpul până la debut este, de obicei, de 2-8 săptămâni, dar a fost raportată o latență mai mare, de până la câteva luni, ceea ce reprezintă și o provocare în ceea ce privește monitorizarea riscului. Într-un număr semnificativ de rapoarte, levamisolul a fost raportat ca fiind singurul produs suspect, iar pacienții nu au raportat istoric medical relevant.

Deși leucoencefalopatia s-a remis în majoritatea cazurilor, mai multe raportări descriu o evoluție clinică severă, cu tratament și spitalizare prelungite, pacienții recuperându-se numai după mai multe luni, uneori până la un an. PRAC a remarcat că, ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri care puneau în pericol viața după utilizarea levamisolului, pentru care indicația nu era cunoscută, chiar și după o singură administrare, în doze de până la 150 mg.

Mecanismul cel mai plauzibil al leucoencefalopatiei induse de levamisol este un proces imunomediatic. Această ipoteză este susținută de caracteristicile clinice și de rezultatele IRM-ului, precum și de îmbunătățirea documentată observată la pacienții tratați cu corticosteroizi și plasmafereză. Acest lucru este susținut și de faptul că nu a fost demonstrată o relație doză-răspuns, iar leziunile pot apărea după câteva zile până la câteva săptămâni de la expunere (Férrer et al, 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Conform literaturii de specialitate, dovezile obținute din modele animale de neurotoxicitate a levamisolului sugerează, de asemenea, că medicamentul induce un răspuns imun dăunător la un antigen necunoscut, care determină demielinizare la subiecții predispuși, mai degrabă decât un efect toxic direct asupra oligodendrocitelor (Cortês L. et al 2022³).

În concluzie, pe baza tuturor datelor evaluate și analizate din experiența ulterioară punerii pe piață și din literatura de specialitate, PRAC consideră că se stabilește o legătură cauzală între utilizarea levamisolului și leucoencefalopatie. Acest mecanism este susținut de numeroase cazuri cu corelație temporală plauzibilă (inclusiv două cazuri documentate cu reexpunere pozitivă), mai multe cazuri în care nu s-au identificat alte cauze pentru leucoencefalopatie și existența unui mecanism patogenic plauzibil prin reacție mediatică imun (Fominykh et al, 2022). PRAC consideră că leucoencefalopatia asociată utilizării levamisolului este bine documentată și descrisă, inclusiv mecanismul patogenic posibil.

Deoarece nu au putut fi identificați factori de risc, nicio corelație cu doza sau modele clinice, PRAC nu a putut recomanda măsuri care să permită profesioniștilor din domeniul sănătății să determine care pacienți tratați cu levamisol ar putea fi expuși riscului de a dezvolta leucoencefalopatie. Acest lucru

¹ Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedrosa JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leucoencephalopathy: 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 leucoencephalopathy: 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.

este în concordanță cu poziția experților SAG, care au concluzionat că nu se poate anticipa ce pacienți sunt expuși riscului de leucoencefalopatie indusă de levamisol. Prin urmare, PRAC a concluzionat că măsurile de restricționare a utilizării levamisolului nu ar fi adecvate, deoarece chiar în cazul unor restricții, pacienții expuși la levamisol ar continua să aibă un risc de leucoencefalopatie, care este considerată o boală gravă, imprevizibilă și potențial fatală, în special dacă nu este tratată. În mod similar, având în vedere caracterul idiosincratic și raritatea leucoencefalopatiei induse de levamisol, PRAC a considerat că măsurile de creștere a conștientizării în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății sau al pacienților în acest sens nu ar fi eficace în reducerea riscului de apariție a acestui eveniment în practica clinică. Aceste concluzii au fost împărtășite și de experții SAG.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că riscul de leucoencefalopatie, o boală neurologică gravă și potențial fatală, depășește beneficiile medicamentelor care conțin levamisol în tratamentul infecțiilor cu helminți.

În plus, PRAC nu a putut identifica condiții care, dacă ar fi îndeplinite, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentele care conțin levamisol la o populație de pacienți definită.

În consecință, PRAC a recomandat revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin levamisol.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât:

- PRAC a analizat procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, care rezultă din datele de farmacovigilență privind medicamentele care conțin levamisol.
- PRAC a analizat datele disponibile în legătură cu riscul de leucoencefalopatie și demielinizare a SNC asociat utilizării medicamentelor care conțin levamisol. Printre acestea s-au numărat răspunsurile transmise în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, date din studiile clinice intervenționale, din raportări spontane și din literatura de specialitate, date neclinice, precum și opiniile exprimate de un grup de experți independenți.
- Pe baza datelor evaluate, PRAC a confirmat o asociere cauzală între levamisol și leucoencefalopatie, o boală neurologică gravă, de lungă durată, debilitantă și potențial fatală.
- PRAC nu a putut identifica factorii de risc pentru leucoencefalopatia indusă de levamisol și a remarcat că riscul este imprevizibil, manifestându-se chiar și după o singură doză. Prin urmare, PRAC nu a putut identifica nicio măsură de reducere la minim a riscurilor care să scadă efectiv riscul de leucoencefalopatie.
- PRAC a concluzionat că riscurile de leucoencefalopatie depășesc beneficiile levamisolului în tratamentul infecțiilor intestinale cu helminți, care sunt, în majoritatea cazurilor, ușoare.
- În plus, PRAC nu a putut identifica condiții care, dacă ar fi îndeplinite, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentele care conțin levamisol la o populație de pacienți definită.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin levamisol nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin levamisol.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin levamisol nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CMDh recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin levamisol.