

CAM Quick Scan rapportage van levamisol
2014 Update

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs



CAM

Bilthoven, februari 2015

Dit rapport is een update van de quick scan betreffende levamisol die werd uitgebracht in 2010. Deze 2010-2014 update werd uitgevoerd door het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM), daarbij bijgestaan door leden van de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs. Het CAM is ondergebracht bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs
p/a Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
GZB, Postbak 12
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Inhoudsopgave

Samenvatting	4
1. Introductie	5
2. Kenmerken van levamisol.....	5
2.1 Fysische en chemische eigenschappen	5
2.2 Handelsnamen	6
2.3 Therapeutisch gebruik	6
2.4 Werkingsprofiel.....	6
2.5 Levamisol in crack.....	6
2.6 Toxicologie	6
2.7 Cytopenie en LIV.....	7
3. Levamisol in cocaïne monsters	9
3.1 DIMS; Mate van versnijding.....	9
3.2 NFI, mate van versnijding	10
3.2 Analyse van bloedmonsters	11
3.3 Bron en reden van versnijding van cocaïne met levamisol	11
4. Het gebruik van cocaïne met levamisol	11
5. Meldingen van mogelijke toxische effecten in Nederland.....	11
6. Risicobeoordeling	12
7. Conclusie	12
8. Aanbevelingen	13
9. Referenties	13
Bijlage 1 Bijsluiter Elmisol	18

Samenvatting

Levamisol blijft een belangrijk versnijdingsmiddel van cocaïne in Nederland en ook wereldwijd. Sinds 2011 wordt in ca. 60% van de cocaïnemonsters levamisol gevonden (DIMS). Het massapercentage levamisol in cocaïnemonsters schommelt sinds 2013 rond de 10%. Zware gebruikers van cocaïne riskeren cytopenie (o.m. agranulocytose, neutropenie, thrombopenie) te ontwikkelen en/of levamisolgeïnduceerde vasculopathie (LIV). Dit zijn aandoeningen waarbij de afweer van het lichaam ernstig is aangetast. De kans op deze ernstige schadelijke effecten is weliswaar klein, maar wordt reëel geacht.

Het CAM heeft een update uitgevoerd van de quick scan voor levamisol uit 2010. Aanleiding hiertoe was de blijvende aanwezigheid van levamisol in cocaïnemonsters in Nederland. De verzamelde informatie uit de periode 2010-2014 is besproken door de *Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs* welke daarop enkele aanbevelingen heeft opgesteld.

In de periode 2009-2014 zijn in de VS en Europa ca. 210 casussen van cytopenie en/of levamisolgeïnduceerde vasculopathie (LIV) bij cocaïnegebruikers gemeld, waarvan 3 fataal. In Nederland zijn tot op heden twee casussen bekend. Verder ontving het NVIC tot op heden 3 meldingen van een vermoedelijke levamisolintoxicatie bij cocaïnegebruikers. Het aantal meldingen van ernstige LIV is sterk toegenomen vanaf 2010. LIV werd in de vorige quick scan nog niet gesignaleerd. LIV omvat het afsterven van bloedvaten in de huid, in week weefsel (neus, wangen, oorschelp) en in boteinden. Het proces is omkeerbaar mits de blootstelling aan levamisol tijdig wordt gestaakt; het niet ingrijpen kan leiden tot verminking en amputatie.

Naast levamisol wordt ook zijn optische isomeer in cocaïnepoeders aangetroffen (dextramisol). De isomeren worden in diverse mengverhoudingen aangetroffen. Het is niet duidelijk of een van de enantiomeren een verhoogd risico geeft op het optreden van ongewenste effecten. Levamisol kan door het menselijk lichaam worden omgezet in 'aminorex', hetgeen bepaalde onverwachte bijwerkingen van levamisol zou verklaren (bv. pulmonaire hypertensie, hallucinaties). Deze bijwerkingen vormden ooit de reden om aminorex dat korte tijd als geneesmiddel (eetlustremmer) beschikbaar was van de markt terug te trekken. Er zijn geen kwantitatieve gegevens beschikbaar over de mate van omzetting.

In circa 60% van de cocaïnemonsters die sinds 2011 zijn geanalyseerd door het DIMS werd levamisol aangetroffen. Semi-kwantitatieve bepalingen in de periode 2011-2014 tonen dat het gemiddelde percentage in de levamisol-positieve monsters ca. 9% is, en ongeveer 25% van deze monsters bevat meer dan 10%. Het gemiddelde percentage is gedurende de jaren wel gestegen, het massapercentage levamisol in cocaïnemonsters is sinds 2013 stabiel en schommelt rond de 10%.

Op basis van de beschikbare gegevens concludeert de *Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs* dat frequente gebruikers van cocaïne het risico lopen op cytopenie en/of LIV te ontwikkelen. De kans is weliswaar klein, maar wordt reëel geacht.

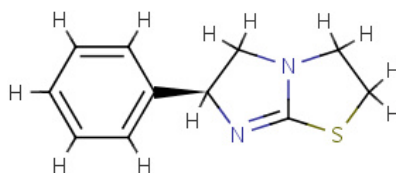
De commissie beveelt daarom aan deze gebruikersgroepen en de medische beroepsgroep te informeren over dit risico en de ontwikkelingen t.a.v. levamisol op de cocaïnemarkt nauwlettend te blijven volgen.

1. Introductie

Op de vergadering van de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs van 17 juni 2014 werd de versnijding van cocaïne met levamisol besproken. Naar aanleiding van de aanhoudende aanwezigheid van levamisol in cocaïnemonsters werd besloten tot een update van de Quick Scan uit 2010. Het doel is om aan de hand van nieuwe informatie vast te stellen of er aanleiding bestaat de quick scan uit 2010 bij te stellen. In een overleg tussen CAM, VWS en de voorzitter van de commissie is besloten dat CAM de informatie zou verzamelen in de vorm van een Quick Scan. In dit rapport wordt de verzamelde informatie samengevat.

2. Kenmerken van levamisol

Levamisol, dexamisol en tetramisol betreffen dezelfde organische verbinding maar wijzen op een verschillende optische isomeren. Levamisol is de S-enantiomeer, dexamisol is de R-enantiomeer, en tetramisol is het 1:1 mengsel van de R- en de S-enantiomeer. Zowel levamisol als tetramisol zijn als geneesmiddel in de handel geweest. Er is geen informatie beschikbaar over een mogelijk verschil in toxiciteit tussen de enantiomeren.



levamisol

In de praktijk treft men in cocaïnemonsters de zuivere S-enantiomeer (levamisol) aan of mengsels van de R- en S-enantiomeren in wisselende verhoudingen. Een Amerikaans onderzoek laat zien dat van de 752 onderzochte cocaïnemonsters 459 (66%) monsters alleen levamisol bevatten. De overige monsters bevatten tetramisol (n = 143, 19%) of bevatten meer levamisol dan dexamisol (n = 114, 15%).¹

2.1 Fysische en chemische eigenschappen

Chemische naam: (S)-2,3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole

Synoniem: Levo-tetramisol

Molecuulformule: C₁₁H₁₂N₂S

Molecuulgewicht: 204.3

CAS Registry: 14769-73-4 (levamisol base)

Uiterlijk: Een wit of bijna wit poeder.

Oplosbaarheid: Enigszins oplosbaar in water; vrij oplosbaar in ethanol en methanol.

Smeltpunt: 61 °C (vergelijk cocaïne base: 98 °C).

Het chloride zout:

Molecuulformule: C₁₁H₁₂N₂S.HCl

Molecuulgewicht: 240.8

CAS Registry: 16595-80-5 (levamisol HCl zout)

Uiterlijk: Een wit of bijna wit poeder.

Oplosbaarheid: Vrij oplosbaar in water; oplosbaar in ethanol. Enigszins oplosbaar in dichloormethaan.

Smeltpunt: 230-233 °C.

2.2 Handelsnamen

Sinds de vorige quick scan kan er één handelsnaam worden toegevoegd: Elmisol. Elmisol is recent geregistreerd in Frankrijk voor de behandeling van nefrotisch syndroom in doseereenheden van 5, 10, 25 en 50 mg levamisol (zie de bijsluiter in bijlage 1).

2.3 Therapeutisch gebruik

Levamisol is in onbruik geraakt als humaan anthelminthicum (anti-wormenmiddel) en als geneesmiddel bij de behandeling van immuunziekten zoals reumatoïde artritis of als adjuvans bij de behandeling van darmkanker.² Neutropenie, agranulocytose en vasculitis zijn bekend als zeldzame bijwerkingen van levamisol.^{3, 4} De meest gebruikelijke dagelijkse orale dosis bij de mens was 150 mg. Bij adjuvans therapie bij kanker werd er wekelijks gedurende 2 opeenvolgende dagen of tweewekelijks gedurende drie dagen gedoseerd.⁵ Bij deze therapieën trad agranulocytose op bij 2,5 – 13% van de patiënten.⁶

In Nederland zijn er geen humane geneesmiddelen met levamisol geregistreerd (wel als veterinair geneesmiddel). Levamisol is recent in Frankrijk geregistreerd voor de behandeling van humaan nefrotisch syndroom (Elmisol, bijlage 1). Elmisol is in Nederland alleen verkrijgbaar met een artsenverklaring (een ontheffing). Levamisol heeft de status van een weesgeneesmiddel voor de behandeling van nefrotisch syndroom. Bij de behandeling van nefrotisch syndroom is de gebruikelijke dosering 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, om de dag ingenomen, met een maximum van 150 mg per keer.

2.4 Werkingsprofiel

De literatuur geeft geen nieuwe inzichten ten opzichte van 2010. De recente literatuur bevestigt dat levamisol de afgifte van dopamine in verschillende hersendelen van proefdieren bevordert.⁷ Daarmee zou de werking van cocaïne kunnen worden versterkt.⁸ De hypothese dat levamisol in de mens kan worden omgezet tot aminorex is bevestigd.⁹⁻¹³ Aminorex was korte tijd een geregistreerd stimulerend geneesmiddel ter bestrijding van overgewicht. Het werd begin jaren '70 van de markt gehaald vanwege het kunnen veroorzaken van een meestal fatale pulmonaire hypertensie.

2.5 Levamisol in crack

Crack is de vrije base van cocaïne HCl en het wordt meestal gerookt. Uit experimenten van het NFI blijkt dat eventueel aanwezig levamisol bij de conversie van cocaïne HCl naar cocaïne base deels kan worden verwijderd. Dat betekent dat de blootstelling aan levamisol door het roken van crack mogelijk lager ligt dan bij snuifcocaïne, wanneer dit gerelateerd wordt aan dezelfde hoeveelheid cocaïne. Niettemin beschrijft de literatuur 3 gevallen van agranulocytose en/of huidnecrose bij crackgebruikers.¹⁴⁻¹⁶ In één geval werd de aanwezigheid van 10% levamisol aangetoond in de crackpijp. Dat lijkt te bevestigen dat ook crackgebruikers worden blootgesteld aan relevante hoeveelheden levamisol. De ernstige verslaving die tot chronisch gebruik leidt bij crackgebruikers, kan mogelijk bijdragen aan een grotere totale blootstelling.

2.6 Toxicologie

De blootstelling aan levamisol kan leiden tot cytopenie (w.o. neutropenie, agranulocytose, thrombopenie)¹⁷ en/of levamisolgeïnduceerde vasculopathie (LIV).¹⁸ Dit zijn de belangrijkste levamisol-gerelateerde gezondheidsklachten die worden waargenomen bij cocaïnegebruikers. Levamisol kan mogelijk ook leiden tot leuko-encefalopathie, hyponatremie, acuut coronair syndroom, pulmonaire hypertensie, Wegeners granulomatose en pyoderma gangrenosum. Hierbij gaat het wereldwijd slechts om een zeer beperkt aantal gerapporteerde casussen (ca. 10 in totaal). Er worden ook effecten als nierfalen in verband gebracht met blootstelling aan levamisol.¹⁹⁻²¹

Het optreden van pulmonaire hypertensie wordt in de literatuur verklaard met het ontstaan van aminorex als metabooliet van levamisol.^{9-12, 22, 23} Een bekende bijwerking van aminorex

is - een meestal fatale - idiopathische pulmonaire hypertensie. In de praktijk worden deze klinische effecten echter nauwelijks waargenomen bij gebruik van levamisol of cocaïne met levamisol.^{13, 24} Dit is enerzijds verklaarbaar doordat het een langzaam proces is met vage klachten, en anderzijds doordat de mogelijke rol van levamisol in de klacht niet wordt overwogen.²⁴ Het metabolisme van levamisol naar aminorex is nog onvoldoende in kaart gebracht om risicofactoren aan te wijzen voor bepaalde fenotypes. Omdat onduidelijk is in welke mate aminorex uit levamisol wordt gevormd is het niet mogelijk een uitspraak te doen over een mogelijke bijdrage van aminorex aan de effecten van levamisol. Het is ook mogelijk dat de blootstelling aan levamisol, en de risico's, worden vergroot door een verminderde lever- en nierfunctie.

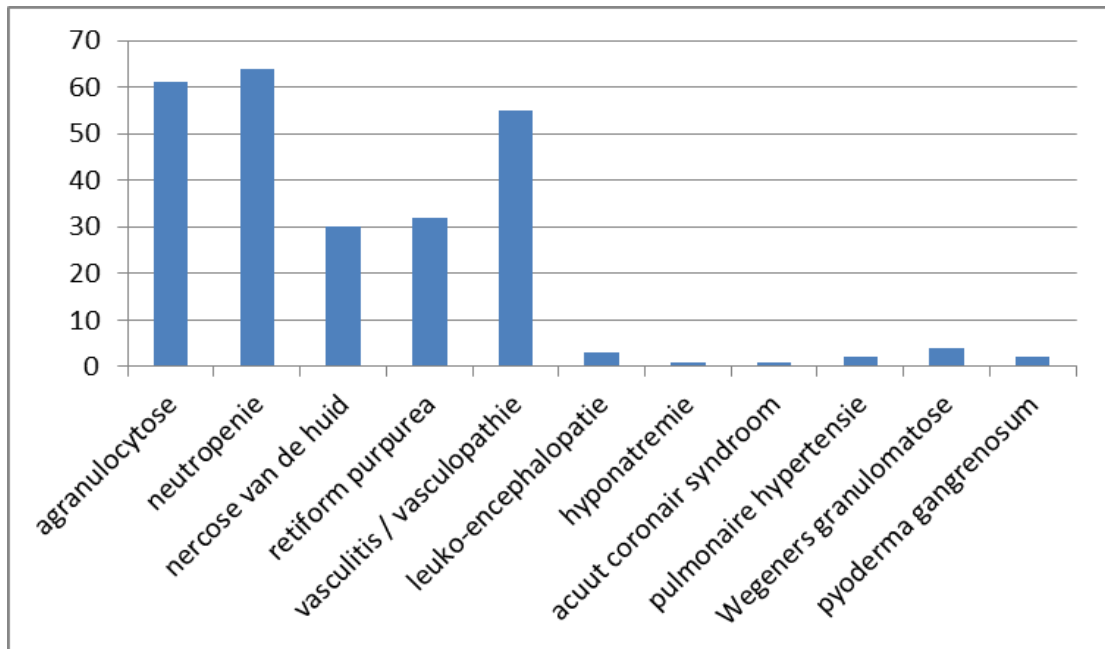
Kenmerkende effecten van levamisol (bv. neutropenie) worden soms ook waargenomen in cocaïnegebruikers die negatief testen op levamisol.²⁵ Mogelijk dat deze gebruikers recent (onbewust) zijn overgeschakeld op cocaïne zonder levamisol. De mogelijke rol van levamisol bij gezondheidsklachten in cocaïnegebruikers wordt nog geregeld over het hoofd gezien.^{20, 26, 27}

2.7 Cytopenie en LIV

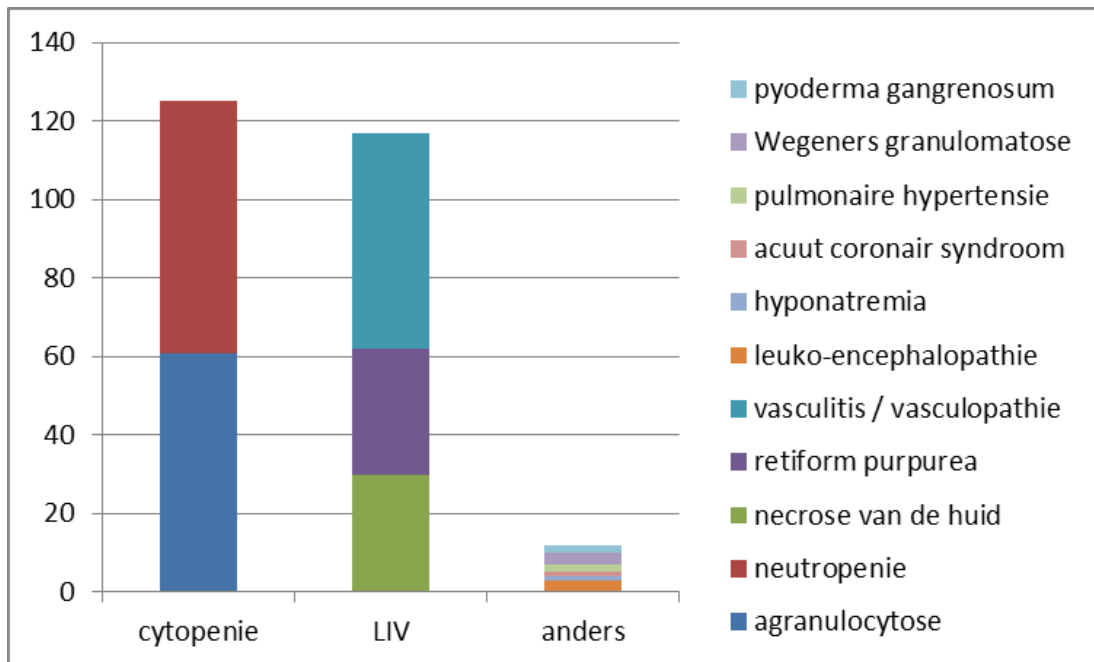
Levamisol wordt overal ter wereld in cocaïne aangetroffen als versnijdingsmiddel. De medische literatuur beschrijft echter vrijwel uitsluitend casussen over levamisol geïnduceerde gezondheidsklachten in de Verenigde Staten. Publicaties over cocaïnegebruikers met cytopenie (w.o. neutropenie, agranulocytose, trombopenie)¹⁷ verschenen vooral tussen 2009-2011 (figuur 1). Vanaf 2010 verschenen er ook wetenschappelijke publicaties over levamisol-geïnduceerde vasculopathie (LIV).¹⁸ LIV omvat onder meer vasculitis, vasculopathie, retiforme purpura, en necrose van de huid (figuur 2). Er zijn op dit moment geen risicofactoren bekend voor het optreden van deze bijwerkingen. Ondanks de aanhoudende aanwezigheid van levamisol in cocaïne neemt het aantal case reports met betrekking tot agranulocytose af. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de verminderde nieuwswaarde leidend tot een rapportagebias, maar kan ook wijzen op veranderingen in de nog onbekende risicofactoren.

Uit de literatuur blijkt dat LIV een lage incidentie heeft en dat vrouwen zijn oververtegenwoordigd in de patiëntengroep. Deze oververtegenwoordiging is feitelijk nog sterker omdat het aantal vrouwen onder cocaïnegebruikers in de minderheid is.²⁸ Vrouwen zijn ook oververtegenwoordigd in de patiëntengroep met agranulocytose.²⁹

De klachten van cytopenie en LIV zijn omkeerbaar mits op tijd wordt gestopt met de blootstelling aan levamisol. Deze klachten worden vaak, maar niet altijd, samen gerapporteerd. Cytopenie wordt vaak pas in een laat stadium ontdekt aan de hand van een verzwakt immuunsysteem. LIV heeft een zeer herkenbare uiterlijke verschijningsvorm die begint met paarse vlekken op de huid (figuur 3). Wanneer men te laat stopt met de blootstelling dan kan LIV leiden tot ernstige verminkingen en amputaties. Patiënten komen geregeld terug met dezelfde klachten wanneer zij in hun oude patroon vervallen. Dit geeft aan dat patiënten gevoelig blijven voor deze zeldzame, schadelijke effecten van levamisol.^{30, 31}



Figuur 1. Het aantal indicaties (n = 253) in publicaties vanaf januari 2009 op 212 patiënten. De publicaties hebben bijna uitsluitend betrekking op casussen in de Verenigde Staten en betreft een zeer gering aantal ten opzichte van het aantal gebruikers van cocaïne-levamisol. Eén patiënt kan meerdere aandoeningen hebben.^{13-17, 19, 20, 24-28, 30, 32-99}



Figuur 2. Als in figuur 1, gegroepeerd onder cytopenie, LIV of anders.

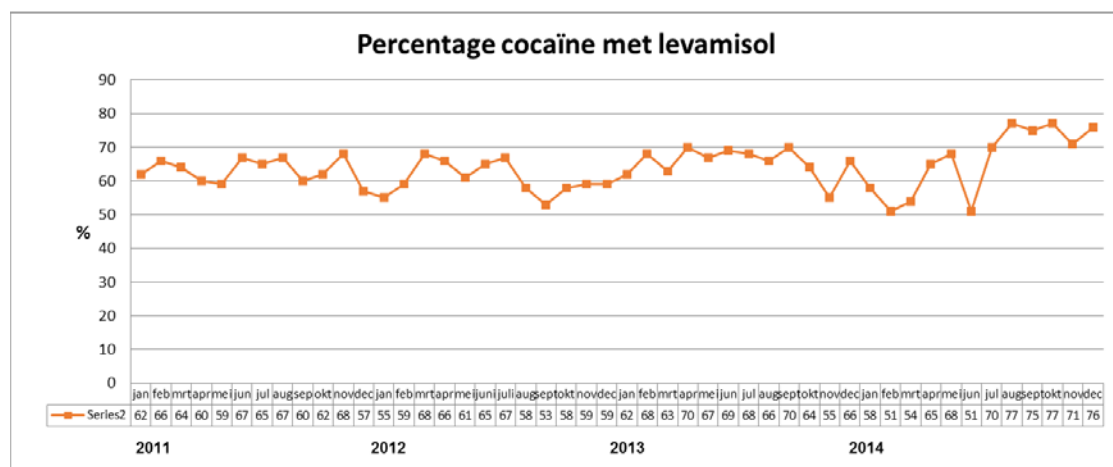


Figuur 3. Kenmerkende foto's van levamisolgeïnduceerde vasculopathy (LIV).⁵⁹ De foto's markeren van links naar rechts het herstel na stoppen van de blootstelling.

3. Levamisol in cocaïne monsters

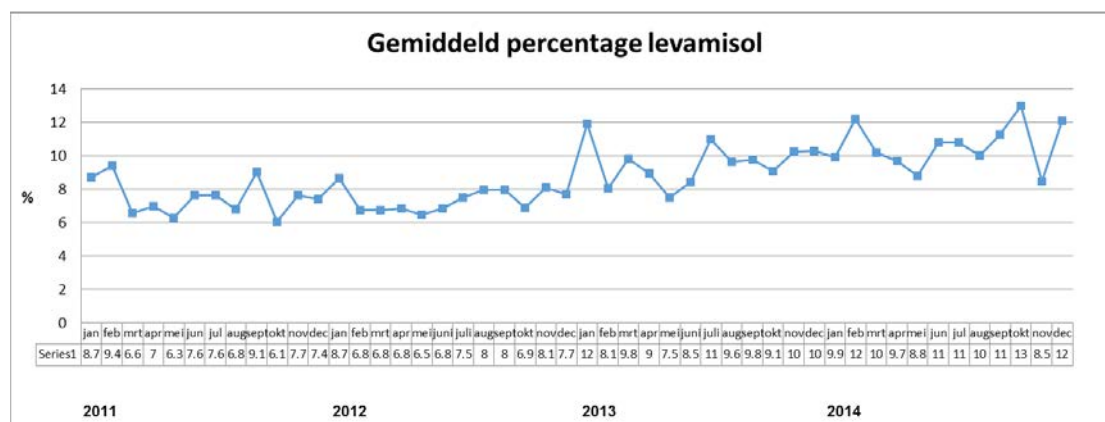
3.1 DIMS; Mate van versnijding

Het gebruik van levamisol als versnijdingsmiddel voor cocaïne is de laatste jaren gelijk gebleven. Ongeveer 60% van de geanalyseerde cocaïnemonsters die door consumenten zijn aangeleverd aan het DIMS in de periode 2011-2014 bevatte levamisol (figuur 4).



Figuur 4. Het percentage cocaïnemonsters met levamisol geanalyseerd door DIMS in de periode 2011- 2014 (per maand).

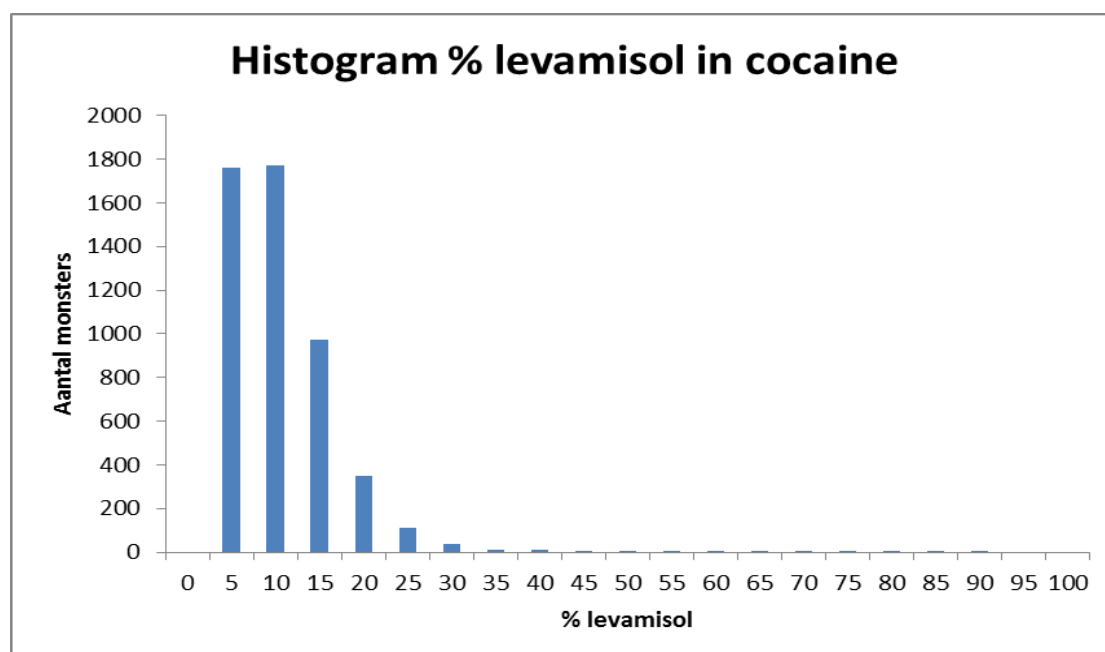
Het gemiddelde massapercentage levamisol in cocaïnemonsters is gedurende de jaren gestegen. Sinds 2013 schommelt dit massapercentage rond de 10% (figuur 5).



Figuur 5. Het gemiddelde percentage levamisol in levamisol-positieve cocaïnemonsters uit de periode 2011-2014 geanalyseerd door DIMS.

3.2 NFI, mate van versnijding

In de periode 2 juli 2012 tot 19 september 2014 is het aandeel levamisol¹ semi-kwantitatief bepaald² in voor onderzoek aan het NFI aangeboden cocaïnemonsters (figuur 6). In 5057 onderzochte monsters werd gemiddeld 8,3% levamisol gevonden met een mediaan van 6,9%.



Figuur 6. Verdeling van de gehalten levamisol in door het NFI onderzochte cocaïnemonsters in de periode juli 2012 – september 2014 (n= 5057).

¹ Met levamisol wordt levamisol, dexamisol of mengsels hiervan bedoeld. De door het NFI gebruikte onderzoeksmethoden maken hierin geen onderscheid.

² Dit betreft een 1-puntscalibratie methode, gebaseerd op een gemiddelde levamisolconcentratie. Bij hoge concentraties levamisol zal de waarde meer gaan afwijken. Het beeld dat verkregen wordt over het aandeel lage- en hoge concentraties levamisol in de cocaïnemonsters wordt hierdoor echter niet beïnvloed.

3.2 Analyse van bloedmonsters

Uit de literatuur blijkt dat bloedonderzoek bij cocaïnegebruikers met cytopenie en/of LIV niet altijd gebruik van cocaïne-levamisol kan bevestigen. Hierdoor is het onduidelijk welke stof verantwoordelijk is voor het optreden van de schadelijke effecten. Het is theoretisch mogelijk dat deze gebruikers recent zijn overgeschakeld op cocaïne zonder levamisol. Het is ook mogelijk dat de methodes onvoldoende gevoelig waren voor het aantonen van levamisol. De historische blootstelling aan levamisol-cocaïne kan ook worden bevestigd door toxicologisch onderzoek in haar (haaranalyses).

3.3 Bron en reden van versnijding van cocaïne met levamisol

Cocaïne wordt nog vaak in de bronlanden met levamisol vermengd. Argument daarvoor is dat levamisol wereldwijd in bulkpartijen van cocaïne wordt aangetroffen. Toch is er een stijgende lijn in het aantal zaken in Nederland waarbij zuivere levamisol wordt aangetroffen in versnijdingslaboratoria / cocaïnewaterijen. Het NFI geeft aan dat cocaïne in Nederland (verder) wordt versneden met levamisol. De reden voor versnijding met levamisol is waarschijnlijk meervoudig. Er is een grote uiterlijke gelijkenis en het mengsel test als zuivere cocaïne in een gebruikelijke kleurtest (op basis van cobaltthiocynaat). Hierdoor is het niet eenvoudig het versnijdingsmiddel te detecteren.

4. Het gebruik van cocaïne met levamisol

Er zijn geen aanwijzingen dat gebruikspatronen zijn veranderd ten opzichte van de vorige quick scan uit 2010. De gebruiker kan de aanwezigheid van levamisol tegenwoordig wel kwalitatief aantonen met een commercieel verkrijgbare test. In hoeverre deze test daadwerkelijk wordt gebruikt en door welke groep gebruikers is niet bekend.

5. Meldingen van mogelijke toxische effecten in Nederland

In Nederland zijn er in 2014 drie recente casussen van cytopenie na cocaïnegebruik gemeld.^{83, 100} De meest recente casus betreft een vrouw die zich met pijn in gewrichten en spieren en huidlaesies meldde bij de afdeling reumatologie van het Sint Franciscus Gasthuis in Rotterdam. Dit geeft aan dat de patiënte en de verwijzend arts geen verband zagen met cocaïnegebruik. Het stellen van de juiste diagnose werd bemoeilijkt doordat de patiënte drugsgebruik ontkende. Uiteindelijk werd de blootstelling aan cocaïne en levamisol bevestigd aan de hand van toxicologisch onderzoek van de haren van patiënte.

Het NVIC heeft in dit verband 3 meldingen ontvangen in 2013.

1. 15-12-2013 - Huisartsenpost Assen
Patiënt: Volwassen man
Omstandigheden: Patiënt heeft cocaïne gebruikt (blootstellingsroute onduidelijk) die mogelijk is versneden met levamisol
Klinisch beeld: Koorts, keelpijn
2. 23-07-2013 - Novadic Kentron Breda
Patiënt: Volwassen vrouw. Bekend bij verslavingszorg
Omstandigheden: Vrouw is bang voor het gebruik van cocaïne versneden met levamisol → onduidelijk of gebruik al heeft plaatsgevonden
Klinisch beeld: onbekend
3. 21-01-2013 - Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam
Patiënt: Volwassen vrouw (42 jaar). Bekend met langdurig gebruik van amfetamine en cocaïne
Omstandigheden: ernstige pijnklachten en malaise
Klinisch beeld: zwerende huidlaesies (pyoderma gangrenosum)

In het buitenland zijn meer casussen beschreven. De meerderheid van de patiënten met cytopenie en/of LIV is vrouw.^{28, 29} Patiënten zijn doorgaans zware cocaïnegebruikers en melden zich doorgaans met aanhoudende koorts, bacteriële infecties, schimmelinfecties, reumatische klachten en huidafwijkingen. Huidafwijkingen betreffen vooral de weke delen van het lichaam (o.m. oorschelp, wangen, neus, benen).

Agranulocytose kan ook optreden als een zeldzame bijwerking van een aantal geregistreerde geneesmiddelen. Dit betreft ook een geneesmiddel dat typisch wordt ingezet bij de behandeling van bv. psychoses in cocaïnegebruikers (clozapine). Er is echter geen informatie beschikbaar over het geneesmiddelgebruik van cocaïnegebruikers die klachten kregen van agranulocytose.

6. Risicobeoordeling

Voor snuifcocaïnegebruikers zijn er geen wijzigingen in de risicobeoordeling van 2010 omdat er geen grote veranderingen zijn in de blootstelling. Voor crackgebruikers lijkt het risico iets minder groot dan eerder werd aangenomen omdat levamisol deels wordt verwijderd bij de omzetting van cocaïne HCl in cocaïne base. Er blijft uiteraard een additioneel risico ten aanzien van de inhalatie van verbrandingsproducten en frequenter gebruik. Er zijn nog altijd geen gegevens beschikbaar over de mate van opname in het lichaam na inhalatie.

Het massapercentage levamisol in cocainepoeders is variabel en schommelt sinds 2013 rond de 10%. Ongeveer 25% van de monsters bevat een massapercentage hoger dan 10%. Verwacht wordt dat de meeste gebruikers bij verschillende gelegenheden telkens opnieuw kleine hoeveelheden zullen kopen. Hierdoor zal de kans klein zijn dat men langdurig cocaïne gebruikt met een hoge concentratie levamisol. Afhankelijk van al deze variabelen zijn verschillende scenario's denkbaar en zal het risico hoger of lager worden geschat.

Op basis van de beschikbare gegevens achten de deskundigen het risico reëel dat er ook in Nederland zich meerdere gevallen van agranulocytose en/of LIV en/of pulmonaire hypertensie zullen blijven voordoen. Gelet op de lage incidentie die tot nu toe is gerapporteerd in Nederland, is het waarschijnlijk dat de aantallen niet erg groot zullen zijn, mits de concentratie levamisol in cocaïne betrekkelijk laag blijft en het gebruikspatroon onveranderd blijft. Doordat symptomen die zich voorafgaand aan de agranulocytose en pulmonaire hypertensie kunnen voordoen specifiek van aard zijn, zullen deze waarschijnlijk pas in een laat stadium wordt opgemerkt. Dat geldt minder sterk voor LIV dat met het blote oog waarneembaar is.

7. Conclusie

1. Sinds 2011 bevat gemiddeld 60% van de geanalyseerde cocainemonsters levamisol. Er wordt echter recent een stijging waargenomen. Vanaf de tweede helft van 2014 bevat circa 70% van de cocainemonsters levamisol (bron: DIMS).
2. In de periode 2011-2014 is het massapercentage levamisol in cocainemonsters toegenomen. Vanaf 2013 schommelt dit massapercentage rond de 10% (bron: DIMS). Een kwart van de cocainemonsters met levamisol bevat een gewichtspercentage hoger dan 10%.
3. De keuze voor levamisol als versnijdingsmiddel van cocaïne wordt waarschijnlijk ingegeven doordat het niet opvalt in de testmethodes die cocaïnegebruikers vaak gebruiken.
4. Sinds 2010 wordt er naast agranulocytose ook ernstige LIV gemeld. Het aantal meldingen is vergelijkbaar zeldzaam.
5. Onder de meldingen van agranulocytose en LIV zijn vrouwen oververtegenwoordigd.

6. Pulmonaire hypertensie veroorzaakt door een metaboliet van levamisol (aminorex) lijkt een zeldzaam maar reëel schadelijk effect.

8. Aanbevelingen

De Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs beveelt aan om de gebruikersgroep en de medische beroepsgroep te blijven voorlichten over de aanwezigheid en de gezondheidsrisico's van levamisol in cocaïne. Daarbij is het van belang om de bekendheid van het klinisch beeld van te vergroten. De commissie beveelt ook aan om de monitoring van levamisol in cocaïnemonsters voort te zetten. Tevens roept de commissie op tot analytisch chemische bevestiging van vermoedelijke intoxicaties en het publiceren van casuïstiek in de literatuur.

9. Referenties

1. Casale JF, Colley VL, Legatt DF. Determination of phenyltetrahydroimidazothiazole enantiomers (Levamisole/Dexamisole) in illicit cocaine seizures and in the urine of cocaine abusers via chiral capillary gas chromatography-flame-ionization detection: clinical and forensic perspectives. *J Anal Toxicol* 2012; **36**(2): 130-5.
2. Sweetman SC. Martindale, The Complete Drug Reference. 2014. <http://www.medicinescomplete.com> (accessed 14-1-2014).
3. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *The British journal of dermatology* 1999; **140**(5): 948-51.
4. MSD. The Merck Index. 2009.
5. Amery WK, Butterworth BS. The dosage regimen of levamisole in cancer: Is it related to efficacy and safety? *INT J IMMUNOPHARMACOL* 1983; **5**(1): 1-9.
6. Thompson JS, Herbick JM, Klassen LW, et al. Studies on levamisole-induced agranulocytosis. *Blood* 1980; **56**(3): 388-96.
7. Spector S, Munjal I, Schmidt DE. Effects of the immunostimulant, levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1998; **19**(5): 417-27.
8. Tallarida CS, Egan E, Alejo GD, Raffa R, Tallarida RJ, Rawls SM. Levamisole and cocaine synergism: A prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo. *Neuropharmacology* 2014; **79**: 590-5.
9. Karch SB, Mari F, Bartolini V, Bertol E. Aminorex poisoning in cocaine abusers. *Int J Cardiol* 2012; **158**(3): 344-6.
10. Hess C, Ritke N, Broecker S, Madea B, Musshoff F. Metabolism of levamisole and kinetics of levamisole and aminorex in urine by means of LC-QTOF-HRMS and LC-QqQ-MS. *Anal Bioanal Chem* 2013; **405**(12): 4077-88.
11. Hess C, Ritke N, Sydow K, et al. Determination of levamisole, aminorex, and pemoline in plasma by means of liquid chromatography-mass spectrometry and application to a pharmacokinetic study of levamisole. *Drug Testing and Analysis* 2014.
12. Hofmaier T, Luf A, Seddik A, et al. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochemistry International* 2014; **73**(1): 32-41.
13. Karch SB, Defraia B, Messerini L, Mari F, Vaiano F, Bertol E. Aminorex associated with possible idiopathic pulmonary hypertension in a cocaine user. *Forensic Science International* 2014; **240**: e7-e10.
14. Buchanan JA, Oyer RJ, Patel NR, et al. A confirmed case of agranulocytosis after use of cocaine contaminated with levamisole. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2010; **6**(2): 160-4.
15. Chapman D, Khodae M. Case report: agranulocytosis attributed to levamisole-tainted cocaine. *American family physician* 2011; **84**(4): 355.
16. Reutemann P, Grenier N, Telang GH. Occlusive vasculopathy with vascular and skin necrosis secondary to smoking crack cocaine. *J Am Acad Dermatol* 2011; **64**(5): 1004-6.

17. Gaertner EM, Switlyk SA. Dermatologic complications from levamisole-contaminated cocaine: a case report and review of the literature. *Cutis* 2014; **93**(2): 102-6.
18. Pearson T, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M. Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: A review of the literature. *Dermatology online journal* 2012; **18**(7): 1.
19. Freyer CW, Peters M. Palpable purpura complicated by streptococcal toxic shock syndrome resulting in limb necrosis and amputation: a case of levamisole and cocaine coingestion. *Pharmacotherapy* 2012; **32**(2): e17-23.
20. Marinelli MA, McGhee J. Clinical pathologic conference: a 51-year-old man with rash and joint pain. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2012; **19**(7): e41-4.
21. Ammar AT, Livak M, Witsil JC. Old drug new trick: Levamisole-adulterated cocaine causing acute kidney injury. *American Journal of Emergency Medicine* 2014.
22. Bertol E, Mari F, Milia MG, Politi L, Furlanetto S, Karch SB. Determination of aminorex in human urine samples by GC-MS after use of levamisole. *J Pharm Biomed Anal* 2011; **55**(5): 1186-9.
23. Tseng W, Sutter ME, Albertson TE. Stimulants and the lung: Review of literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; **46**(1): 82-100.
24. Silvestri E, Emmi G, D'Elios MM, Barnini T, Tamburini C. Pulmonary hemorrhage: not only vasculitis. *Internal and emergency medicine* 2011; **6**(6): 577-80.
25. Ullrich K, Koval R, Koval E, Bapoje S, Hirsh JM. Five consecutive cases of a cutaneous vasculopathy in users of levamisole-adulterated cocaine. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2011; **17**(4): 193-6.
26. Salas-Espindola Y, Peniche-Castellanos A, Lopez-Gehrke I, Mercadillo-Perez P. [Leukocytoclastic vasculitis related to cocaine use]. *Actas dermo-sifilograficas* 2011; **102**(10): 825-7.
27. Milman N, Smith CD. Cutaneous vasculopathy associated with cocaine use. *Arthritis care & research* 2011; **63**(8): 1195-202.
28. Arora NP. Cutaneous vasculopathy and neutropenia associated with levamisole-adulterated cocaine. *The American journal of the medical sciences* 2013; **345**(1): 45-51.
29. Knowles L, Buxton JA, Skuridina N, et al. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduct J* 2009; **6**.
30. Arora NP, Jain T, Bhanot R, Natesan SK. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: an extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. *Addiction science & clinical practice* 2012; **7**: 19.
31. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; **50**(4): 231-41.
32. Metwally O, Hamidi M, Townsend L, Abualula H, Zaitoun A, Lall T. The cocaine trail: levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis in a cocaine user. *Substance abuse : official publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse* 2013; **34**(1): 75-7.
33. Graf J, Lynch K, Yeh CL, et al. Purpura, cutaneous necrosis, and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with levamisole-adulterated cocaine. *Arthritis and rheumatism* 2011; **63**(12): 3998-4001.
34. Chai PR, Bastan W, Machan J, Hack JB, Babu KM. Levamisole exposure and hematologic indices in cocaine users. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2011; **18**(11): 1141-7.
35. de la Hera I, Sanz V, Cullen D, et al. Necrosis of ears after use of cocaine probably adulterated with levamisole. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2011; **223**(1): 25-8.
36. Gross RL, Brucker J, Bahce-Altuntas A, et al. A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. *Clinical rheumatology* 2011; **30**(10): 1385-92.
37. Fthenakis A, Klein PA. Retiform purpura in a patient with a history of cocaine use. *Dermatology online journal* 2011; **17**(4): 12.
38. Geller L, Whang TB, Mercer SE, Phelps R. Retiform purpura: a new stigmata of illicit drug use? *Dermatology online journal* 2011; **17**(2): 7.
39. Click J. Levamisole-induced retiform purpura. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2011; **10**(2): 217.

40. Van Wieren A, Kapoor M, Rao P, Gardner R. A new low for an old high: neutropenia induced by levamisole-adulterated cocaine. *Medicine and health, Rhode Island* 2010; **93**(10): 320-1.
41. Farhat EK, Muirhead TT, Chaffins ML, Douglass MC. Levamisole-induced cutaneous necrosis mimicking coagulopathy. *Arch Dermatol* 2010; **146**(11): 1320-1.
42. Walsh NM, Green PJ, Burlingame RW, Pasternak S, Hanly JG. Cocaine-related retiform purpura: evidence to incriminate the adulterant, levamisole. *Journal of cutaneous pathology* 2010; **37**(12): 1212-9.
43. Buchanan JA, Vogel JA, Eberhardt AM. Levamisole-induced occlusive necrotizing vasculitis of the ears after use of cocaine contaminated with levamisole. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2011; **7**(1): 83-4.
44. Bradford M, Rosenberg B, Moreno J, Dumyati G. Bilateral necrosis of earlobes and cheeks: another complication of cocaine contaminated with levamisole. *Ann Intern Med* 2010; **152**(11): 758-9.
45. Waller JM, Feramisco JD, Alberta-Wszolek L, McCalmont TH, Fox LP. Cocaine-associated retiform purpura and neutropenia: is levamisole the culprit? *J Am Acad Dermatol* 2010; **63**(3): 530-5.
46. CDC. Agranulocytosis associated with cocaine use - four States, March 2008-November 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; **58**(49): 1381-5.
47. Wiens MO, Son WK, Ross C, Hayden M, Carleton B. Cases: Cocaine adulterant linked to neutropenia. *Cmaj* 2010; **182**(1): 57-9.
48. Zhu NY, Legatt DF, Turner AR. Agranulocytosis after consumption of cocaine adulterated with levamisole. *Ann Intern Med* 2009; **150**(4): 287-9.
49. Tadmor T, Vadasz Z, Polliack A, Attias D. Two cases of agranulocytosis associated with cocaine use: is this phenomenon becoming more prevalent? *European journal of haematology* 2010; **84**(5): 458-9.
50. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011; **6**(12): 2799-805.
51. Mouzakis J, Somboonwit C, Lakshmi S, et al. Levamisole induced necrosis of the skin and neutropenia following intranasal cocaine use: a newly recognized syndrome. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2011; **10**(10): 1204-7.
52. Lee KC, Culpepper K, Kessler M. Levamisole-induced thrombosis: literature review and pertinent laboratory findings. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**(4): e128-9.
53. Poon SH, Baliog CR, Jr., Sams RN, Robinson-Bostom L, Telang GH, Reginato AM. Syndrome of cocaine-levamisole-induced cutaneous vasculitis and immune-mediated leukopenia. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011; **41**(3): 434-44.
54. Perkisas S, Vrelust I, Martin M, Gadisseur A, Schroyens W. A warning about agranulocytosis with the use of cocaine adulterated with levamisole. *Acta clinica Belgica* 2011; **66**(3): 226-7.
55. John S, Manda S, Hamrock D. Cocaine-induced thrombotic vasculopathy. *The American journal of the medical sciences* 2011; **342**(6): 524-6.
56. Jenkins J, Babu K, Hsu-Hung E, Robinson-Bostom L, Kroumpouzou G. ANCA-positive necrotizing vasculitis and thrombotic vasculopathy induced by levamisole-adulterated cocaine: a distinctive clinicopathologic presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**(1): e14-6.
57. Muirhead TT, Eide MJ. Images in clinical medicine. Toxic effects of levamisole in a cocaine user. *N Engl J Med* 2011; **364**(24): e52.
58. Herms B, Kaplon M, Baumann M. Agranulocytosis in cocaine users in Ohio: suspected levamisole taint. *Leukemia research* 2011; **35**(9): e173-4.
59. Han C, Sreenivasan G, Dutz JP. Reversible retiform purpura: a sign of cocaine use. *Cmaj* 2011; **183**(9): E597-600.
60. Lung D, Lynch K, Agrawal S, Armenian P, Banh K. Images in emergency medicine. Adult female with rash on lower extremities. Vasculopathic purpura and neutropenia caused by levamisole-contaminated cocaine. *Ann Emerg Med* 2011; **57**(3): 307, 11.
61. Streicher JL, Swerlick RA, Stoff BK. Cocaine abuse and confidentiality: a case of retiform purpura in an adolescent patient. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**(6): 1127-9.
62. Gonzalez-Duarte A, Williams R. Cocaine-induced recurrent leukoencephalopathy. *The neuroradiology journal* 2013; **26**(5): 511-3.

63. Pellegrini D, Young P, Grosso V, Massa M, Bruetman JE. [Agranulocytosis induced by levamisole in association to cocaine]. *Medicina* 2013; **73**(5): 464-6.
64. Strazzula L, Brown KK, Brieva JC, et al. Levamisole toxicity mimicking autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 2013; **69**(6): 954-9.
65. Shawwa K, Alraiyes AH, Eisa N, Alraiyes MC. Cocaine-induced leg ulceration. *BMJ case reports* 2013; **2013**.
66. Jackson BS, Cannon CM. Rash from levamisole vasculopathy in a cocaine abuser. *The Journal of emergency medicine* 2013; **45**(2): e45-7.
67. Auffenberg C, Rosenthal LJ, Dresner N. Levamisole: a common cocaine adulterant with life-threatening side effects. *Psychosomatics* 2013; **54**(6): 590-3.
68. Pavenski K, Vandenberghe H, Jakubovic H, Adam DN, Garvey B, Streutker CJ. Plasmapheresis and steroid treatment of levamisole-induced vasculopathy and associated skin necrosis in crack/cocaine users. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2013; **17**(2): 123-8.
69. Rietkerk W, Pereira F, Poste J. Small vessel vasculitis associated with cocaine use. *Cutis* 2013; **91**(1): 21-4.
70. Magro CM, Wang X. Cocaine-associated retiform purpura: a C5b-9-mediated microangiopathy syndrome associated with enhanced apoptosis and high levels of intercellular adhesion molecule-1 expression. *The American Journal of dermatopathology* 2013; **35**(7): 722-30.
71. Petrosyan F. Reticular rash, cocaine, and levamisole. *Mayo Clin Proc* 2013; **88**(2): e19.
72. Lutfy J, Noland ME, Jarmuske M. How to spot cocaine-induced pseudovasculitis. *Ann Plast Surg* 2013; **70**(3): 375-8.
73. Ladizinski B, Lee KC. Pain in the pinnae: a sign of levamisole vasculopathy. *Emergency medicine journal : EMJ* 2013; **30**(11): 984.
74. Bodro M, Vidaller A, del Castillo N, Pujol R. [Bilateral necrosis of earlobes induced by cocaine]. *Medicina clinica* 2013; **140**(5): e9.
75. Tran H, Tan D, Marnejon TP. Cutaneous vasculopathy associated with levamisole-adulterated cocaine. *Clinical medicine & research* 2013; **11**(1): 26-30.
76. Belfonte CD, Shanmugam VK, Kieffer N, Coker S, Boucree S, Kerr G. Levamisole-induced occlusive necrotising vasculitis in cocaine abusers: an unusual cause of skin necrosis and neutropenia. *International wound journal* 2013; **10**(5): 590-6.
77. Hantson P, Di Fazio V, Del Mar Ramirez Fernandez M, Samyn N, Duprez T, van Pesch V. Susac-Like Syndrome in a Chronic Cocaine Abuser: Could Levamisole Play a Role? *Journal of Medical Toxicology* 2014.
78. Keith PJ, Joyce JC, Wilson BD. Pyoderma gangrenosum: A possible cutaneous complication of levamisole-tainted cocaine abuse. *Int J Dermatol* 2014.
79. Michaud K, Grabherr S, Shiferaw K, Doenz F, Augsburg M, Mangin P. Acute coronary syndrome after levamisole-adulterated cocaine abuse. *J Forensic Leg Med* 2014; **21**: 48-52.
80. Crowe DR, Kim PS, Mutasim DF. Clinical, histopathologic, and immunofluorescence findings in levamisole/cocaine-induced thrombotic vasculitis. *Int J Dermatol* 2014; **53**(5): 635-7.
81. Amalfi AN, Neumeister MW, Bueno RA, Jr., Sommer NZ, Henkelman EA. Cocaine-induced full-thickness tissue necrosis: a case series. *Plast Reconstr Surg* 2013; **132**(5): 887e-92e.
82. Pérez MRG, Ortiz-González VL, Betancourt M, Mercado R. Cocaine-induced vasculitis: Is this a new trend? *Open Access Rheumatol Res Rev* 2013; **5**: 77-80.
83. Vos NS, Haak EAS, Leeksma OC. Herhaalde neutropenie door versneden cocaine. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2014; **158**: A7430.
84. Desai N, Patel M, Desai S, Cerceo E. Levamisole-induced vasculitis with ecchymosis and necrosis syndrome from contaminated cocaine. *BMJ case reports* 2012; **2012**.
85. Kopp SA, High WA, Green JJ. Levamisole-induced Wegener's granulomatosis following contaminated cocaine abuse. *Skinmed* 2012; **10**(4): 254-6.
86. Lazareth H, Peytavin G, Polivka L, Dupin N. The hairy-print for levamisole-induced vasculitis. *BMJ case reports* 2012; **2012**.
87. Morris GW, Jr., Mason BC, Harris Sprunger R, Hake Harris H, White LA, Patterson DA. Levamisole-adulterated cocaine: a case series. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2012; **25**(4): 531-5.
88. Caldwell KB, Graham OZ, Arnold JJ. Agranulocytosis from levamisole-adulterated cocaine. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2012; **25**(4): 528-30.

89. Brabant W, Mazure D, Vantilborgh A, van Heeringen C, Lemmens GM. Agranulocytosis after cocaine use: a case of suspected levamisole contamination in Belgium. *Clinical neurology and neurosurgery* 2012; **114**(8): 1159-60.
90. Blanc PD, Chin C, Lynch KL. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with cocaine abuse: is levamisole responsible? *Clin Toxicol (Phila)* 2012; **50**(6): 534-5; author reply 6.
91. Gulati S, Donato AA. Lupus anticoagulant and ANCA associated thrombotic vasculopathy due to cocaine contaminated with levamisole: a case report and review of the literature. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2012; **34**(1): 7-10.
92. Buchanan JA, Lavonas EJ. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. *Current opinion in hematology* 2012; **19**(1): 27-31.
93. Farmer RW, Malhotra PS, Mays MP, et al. Necrotizing peripheral vasculitis/vasculopathy following the use of cocaine laced with levamisole. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2012; **33**(1): e6-e11.
94. Jacob RS, Silva CY, Powers JG, et al. Levamisole-induced vasculopathy: a report of 2 cases and a novel histopathologic finding. *The American Journal of dermatopathology* 2012; **34**(2): 208-13.
95. Ching JA, Smith DJ, Jr. Levamisole-induced necrosis of skin, soft tissue, and bone: case report and review of literature. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* 2012; **33**(1): e1-5.
96. Friend K, Milone MC, Perrone J. Hyponatremia associated with levamisole-adulterated cocaine use in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2012; **60**(1): 94-6.
97. Dy I, Pokuri V, Olichney J, Wiernik P. Levamisole-adulterated in cocaine causing agranulocytosis, vasculopathy, and acquired protein S deficiency. *Annals of hematology* 2012; **91**(3): 477-8.
98. Jimenez-Gallo D, Albarran-Planelles C, Linares-Barrios M, et al. Pyoderma gangrenosum and Wegener granulomatosis-like syndrome induced by cocaine. *Clinical and experimental dermatology* 2013; **38**(8): 878-82.
99. Perez Alamino R, Espinoza LR. Vasculitis mimics: cocaine-induced midline destructive lesions. *The American journal of the medical sciences* 2013; **346**(5): 430-1.
100. van der Veer T, Zijlmans J, Pennings E, et al. Hair testing to confirm cocaine-levamisole induced vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; **submitted**.

ELMISOL® 5, 10, 25 and 50

Levamisole hydrochloride



Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

In this leaflet:

1. What ELMISOL is and what it is used for
2. Before you take ELMISOL
3. How to use ELMISOL
4. Possible side effects
5. How to store ELMISOL
6. Further information

1. WHAT ELMISOL IS AND WHAT IT IS USED FOR

ELMISOL contains Levamisole, which belongs to the group of Immunomodulating agents. Immunomodulating agents like Levamisole change the activity of the immune system in the body. ELMISOL is used to treat Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome (SSNS). It is used during and following a therapy with prednisone or prednisolone.

2. BEFORE YOU TAKE ELMISOL

Do not take ELMISOL

- If you are allergic (hypersensitive) to Levamisole or any of the other ingredients of the ELMISOL tablet.

Take special care with ELMISOL

- If you have a liver or kidney disease, please consult your doctor, who possibly adapts the dose accordingly.
- If changes in the blood cells occur. Levamisole can induce changes in white blood cells. Therefore blood controls are required at regular intervals (e.g. every 3 weeks) during treatment. Treatment must be stopped immediately if significant changes in blood cells occur. Such changes in blood may be preceded by influenza-like symptoms, such as fever and shiverings. In such instances, you should immediately report these symptoms to your doctor. It should be noted that influenza-like symptoms might also occur without changes in blood.

Taking other medicines

Please tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicines, including any medicines that have been obtained without prescription. It is imperative that you tell your doctor

- if you use anticoagulants (blood-thinners),
- if you use medicines that contain Phenytoin (medicine prescribed for epilepsy). Levamisole may increase the blood level of Phenytoin.
- if you use other medicines that effect the formation of blood cells (hematopoiesis).

Taking ELMISOL with food and drink

You should not drink any alcohol during treatment. Unpleasant side effects might emerge such as severe headaches, nausea, and vomiting.

Pregnancy

There is no information available regarding the possible harmful effects of Levamisole during pregnancy. Do not take ELMISOL while you are pregnant or if you intend to become pregnant. Ask your doctor for advice before taking any medicine.

Breast-feeding

Do not take ELMISOL when you are breastfeeding. Ask your doctor for advice before taking any medicine.

Driving or using machines

You can drive and use tools or machines during treatment.

Important information regarding some of the ingredients of ELMISOL

One tablet of ELMISOL 5, 10, 25, and 50 contains 48, 61, 69, and 104 mg of Lactose respectively. If you have been informed by your doctor that you have an intolerance to some sugars, please ask your doctor before taking this medicinal product.

3. HOW TO USE ELMISOL

Always take ELMISOL exactly as your doctor told you. You should ask your doctor if you are not sure. The usual dose is 2.5 mg per kg bodyweight, to be taken every other day. The maximum dose is 150 mg, to be taken every other day. Ingest whole tablets. The tablet can be taken with some water or, if necessary, with custard or any appropriate liquid.

ELMISOL treatment will be started during treatment with prednisone or prednisolone as soon as the urine is free of proteins for at least three days. The dosage and frequency of administration of prednisone/prednisolone will be cut down following a schedule provided by your doctor. Treatment will be continued for a period of at least 6 months. Treatment will be stopped if a relapse of SSNS occurs.

If you take more ELMISOL than you should

In case of accidental intake by a child (in dosages higher than indicated), you should let the child vomit and contact your doctor immediately. Possible signs of an overdose: Extreme lethargy or sleepiness, confusion, dizziness, headaches and complaints of the intestines or stomach, such as diarrhea, cramps, nausea,

and vomiting.

If you forget to take ELMISOL

If you forget to take ELMISOL at your usual time, you can safely take the dose later the same day. If the next day you realise that you forgot to take the dose from the previous day, do not take the dose that was missed. Simply continue with the regular next dose. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking ELMISOL

Do not stop taking ELMISOL without first consulting your doctor. If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, ELMISOL can cause side effects, although not everybody gets them. Stop taking ELMISOL and contact your doctor if you get the following side effects.

- Changes in white blood cells (neutropenia). These changes might cause flu-like symptoms such as chills, fever, fatigue (please also see the section "Take special care with ELMISOL").
- Changes in blood platelets (trombocytopenia).
- Disorders of the brain and nerves (leukoencephalopathy). Symptoms of these disorders are confusion, loss of memory, unusual sleepiness, an unusual itching or tingling feeling that occurs without a clear reason, weakness of the muscle, seizures, coma or speech disturbances.
- Hypersensitive reactions such as skin rash, itching, a swollen face or tightness of the chest.

Other side effects that may occur.

- Nervousness, sleepiness, depression.
- Nausea, vomiting, reduced appetite, diarrhea, constipation.
- Inflammation of the pancreas (pancreatitis). A symptom of this inflammation is a suddenly occurring stomach pain.
- Skin rash and inflammation, malformations of the skin such as red swollen spots.
- Muscle and joint pain.
- Inflammation of the mouth, change to your odour.

If any of the side effects becomes serious, or if you experience any side effects not listed in this leaflet, please contact your doctor immediately.

5. HOW TO STORE ELMISOL

Keep out of reach and sight of children.

Store in original package. Store below 25 °C. Do not freeze.

Do not use ELMISOL after the expiry date stated on the carton and blister. After EXP month (2 digits) and year (4 digits) are stated. The expiry date refers to the last day of that month.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What ELMISOL 5, 10, 25, and 50 contains

The active substance is Levamisole hydrochloride, equivalent to 5, 10, 25 and 50 mg Levamisole respectively. The other ingredients are Lactose monohydrate, Maize starch, Sodium starch glycolate, Hydroxypropyl cellulose, Microcrystalline cellulose, Sodium stearyl fumarate, Hydroxypropylmethyl cellulose, Taic, Polyethylene glycol, Saccharin sodium and Titanium dioxide.

What ELMISOL looks like and the contents of the pack

An ELMISOL tablet is a white, round, filmcoated tablet without inscriptions. Ten tablets are packed in an aluminium/pvc blister. A carton contains 5 blisters of 10 tablets.

Manufacturer and distributor

Manufacturer: ACE Pharmaceuticals BV, Zeewoide, The Netherlands

Distributor: Orphan Drugs NL BV
P.O. BOX 1262, NL-3890 BB Zeewoide, The Netherlands
T +31.36.5474091 (Medical Information)

For all information contact the distributor.

Miscellaneous

An Orphan Drug Designation (EU/3/05/324) for ELMISOL has been granted to ACE Pharmaceuticals BV in October 2005.

This leaflet is last adapted in May 2013.