

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Levamisol je syntetický derivát imidazothiazolu, který účinkuje jako rychle působící anthelmintikum. Levamisol působí tak, že do několika sekund od kontaktu paralyzuje svalstvo helminta tím, že působí na jeho nervová ganglia. Helminti, kteří nejsou schopni udržet se na původním místě, jsou vyloučeni běžným peristaltickým pohybem, obvykle do 24 hodin od podání levamisolu.

Léčivé přípravky obsahující levamisol jsou v současné době registrovány jako léčivé přípravky vázané na lékařský předpis ve čtyřech členských státech EU (v Maďarsku, Litvě, Lotyšsku a Rumunsku), a to k léčbě infekcí způsobených těmito druhy gastrointestinálních helmintů: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* a *Ancylostoma duodenale* (výskyt uvedených druhů helmintů se mezi členskými státy EU liší). Helmintózy patří na celém světě k nejčastějším infekcím, které postihují nejchudší a znevýhodněné komunity se špatným přístupem k čisté vodě, hygienickým zařízením a hygieně v tropických a subtropických oblastech, přičemž nejvyšší prevalence je hlášena v subsaharské Africe, Číně, Jižní Americe a Asii. Tyto infekce jsou obvykle mírné povahy a nejsou život ohrožující a jejich klinické projevy závisí na množství přítomných helmintů. Osoby s infekcemi mírné intenzity (s velmi malým množstvím helmintů) jsou obvykle asymptomatické. Těžší infekce mohou vyvolat celou řadu příznaků – od střevních projevů (průjem a bolest břicha), podvýživy, celkové malátnosti a slabosti až po narušení růstu a tělesného vývoje.

V EU jsou léčivé přípravky obsahující levamisol k dispozici ve formě tablet pro perorální podání o síle 50 mg a 150 mg. U dospělých je doporučeným dávkováním obvykle jedna 150mg tableta. V členských státech EU, ve kterých je levamisol schválen k pediatrickému použití, se doporučuje jednorázová dávka 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Druhá standardní dávka by měla být podána v případech těžké nákazy měchovci (*Necator americanus* či *Ancylostoma duodenale*) nebo v případě, že infekce po jednorázovém podání nevymizí.

V rámci postupu jednotného posouzení první pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) (PSUSA/00001845/202501) pro léčivou látku levamisol byly posouzeny závažné případy leukoencefalopatie po použití levamisolu, z nichž jeden vedl k úmrtí. Leukoencefalopatie již byla u levamisolu označena jako potenciální riziko a obecný pojem „encefalopatie“ je uveden v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující levamisol. Na základě dalších údajů z literatury týkajících se rizika leukoencefalopatie a spontánních hlášení hodnocených v rámci postupu PSUSA však výbor PRAC dospěl k závěru, že existuje přinejmenším přiměřená pravděpodobnost příčinné souvislosti mezi levamisolem a leukoencefalopatií a že vzhledem k závažnosti rizika, jeho dlouhodobé, vysilující a potenciálně život ohrožující povaze a k tomu, že nebyly identifikovány rizikové faktory, je opodstatněný důkladný přezkum všech dostupných údajů, což může zahrnovat konzultace s příslušnými odborníky.

Dne 28. srpna 2025 zahájil Státní úřad pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky v Rumunsku na základě farmakovigilančních údajů postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC, aby posoudil dopad výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících levamisol a vydal doporučení, zda by příslušná rozhodnutí o registraci měla být zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Výbor PRAC zvážil všechny dostupné údaje týkající se bezpečnostního rizika leukoencefalopatie spojeného s používáním přípravků obsahujících levamisol. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě, údaje z klinických hodnocení, ze spontánních hlášení a z literatury, neklinické údaje, jakož i názory skupiny nezávislých odborníků.

Účinnost léčivých přípravků obsahujících levamisol ve schválených indikacích je považována za dobře stanovenou a v rámci tohoto postupu nebyla zpochybněna. Účinnost těchto přípravků byla v minulosti prokázána a během tohoto přezkumu o ní nebyly zjištěny žádné nové údaje.

Leukoencefalopatie spojená s levamisolem je v lékařské literatuře považována za závažné a oslabující onemocnění, které často vyžaduje zdlouhavou a obtížnou diferenciální diagnózu, což může zpozdit zahájení vhodné léčby a vést k delší době zotavování nebo k trvalým komplikacím.

Z dostupných údajů vyplývá, že leukoencefalopatie vyvolaná levamisolem má idiosynkratickou povahu, tj. není závislá na dávce a může se objevit i po podání jednorázové nízké dávky. Doba do nástupu onemocnění obvykle činí 2 až 8 týdnů, byla však hlášena delší doba latence v délce až několik měsíců, což rovněž představuje problém při sledování rizika. Ve značném počtu hlášení byl levamisol uveden jako jediný podezřelý přípravek a u pacientů nebyla hlášena žádná relevantní anamnéza.

Přestože leukoencefalopatie ve většině případů odezněla, v několika hlášeních byl popsán závažný klinický obraz, léčba a hospitalizace trvaly dlouho a pacienti se zotavili až po uplynutí několika měsíců až jednoho roku. Výbor PRAC konstatoval, že v období po uvedení přípravku na trh jsou po použití levamisolu (s neznámou indikací) při jednorázovém podání levamisolu v dávce maximálně 150 mg hlášeny život ohrožující případy.

Nejpravděpodobnější mechanismus leukoencefalopatie vyvolané levamisolem je považován za imunitně zprostředkovaný proces. Tato hypotéza je podložena klinickými příznaky a nálezy MRI, jakož i zdokumentovaným zlepšením pozorovaným u pacientů léčených kortikosteroidy a výměnou plazmy. To dále dokládá skutečnost, že nebyla prokázána žádná souvislost mezi dávkou a odpovědí a že se léze mohou objevit dny až týdny po expozici (Férrer a kol., 2025<sup>1</sup>, Fominykh a kol., 2022<sup>2</sup>). Podle literatury důkazy ze zvířecích modelů neurotoxicity levamisolu rovněž naznačují, že léčivý přípravek vyvolává škodlivou imunitní odpověď na neznámý antigen, která u predisponovaných subjektů vrcholí demyelinizací, místo aby přímo poškozoval oligodendrocyty (Cortês L. a kol. 2022<sup>3</sup>).

Závěrem lze říci, že na základě všech přezkoumaných a analyzovaných údajů z praxe po uvedení přípravku na trh a z literatury se výbor PRAC domnívá, že je prokázána příčinná souvislost mezi použitím levamisolu a leukoencefalopatií. To dokládají četné případy s věrohodnou časovou souvislostí (včetně dvou dobře popsáných případů pozitivní rechallenge), několik případů bez alternativních etiologií pro leukoencefalopatii a pravděpodobný mechanismus vyvolávající imunitně zprostředkovanou reakci (Fominykh a kol., 2022). Výbor PRAC je toho názoru, že leukoencefalopatie po použití levamisolu byla dobře charakterizována a popsána, včetně možného mechanismu vzniku.

Vzhledem k tomu, že nebylo možné identifikovat žádné rizikové faktory, souvislost s dávkou ani klinický vzorec, nemohl výbor PRAC určit žádná opatření, která by zdravotnickým pracovníkům umožnila identifikovat, u kterých pacientů léčených levamisolem by mohlo hrozit riziko vzniku leukoencefalopatie. To je v souladu se závěry odborníků z vědecké poradní skupiny, kteří dospěli k závěru, že nelze předvídat, u kterých pacientů existuje riziko leukoencefalopatie vyvolané levamisolem. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že žádné opatření, jehož cílem je omezit používání levamisolu, by nebylo přiměřené, neboť i pokud by vedlo ke snížení expozice, pacienti vystavení levamisolu by byli stále vystaveni riziku leukoencefalopatie, která je považována za závažnou, nepředvídatelnou a potenciálně život ohrožující, zejména pokud není léčena. Podobně vzhledem k idiosynkratické povaze a vzácnosti leukoencefalopatie vyvolané levamisolem výbor PRAC usoudil, že

<sup>1</sup> Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedrosa 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, Pedrosa 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.

žádné opatření, jehož cílem je zvýšit povědomí zdravotnických pracovníků nebo pacientů o tomto riziku, by z hlediska omezení rizika vzniku takové příhody v klinické praxi nebylo účinné. Tyto závěry sdíleli i odborníci z vědecké poradní skupiny.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že riziko leukoencefalopatie, závažného a potenciálně život ohrožujícího neurologického onemocnění, převažuje při léčbě helmintóz nad přínosy léčivých přípravků obsahujících levamisol.

Výbor PRAC také nebyl schopen stanovit podmínky, které by v případě splnění prokázaly příznivý poměr přínosů a rizik u léčivých přípravků obsahujících levamisol u definované populace pacientů.

Výbor PRAC proto doporučil zrušit rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících levamisol.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující levamisol,
- výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje týkající se rizika leukoencefalopatie a demyelinizace CNS spojeného s používáním léčivých přípravků obsahujících levamisol. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě, údaje z klinických hodnocení, spontánních hlášení a z literatury, neklinické údaje, jakož i názory skupiny nezávislých odborníků,
- na základě posuzovaných údajů výbor PRAC potvrdil příčinnou souvislost mezi levamisolem a leukoencefalopatií, což je závažné, dlouhodobé, vysilující a potenciálně život ohrožující neurologické onemocnění,
- výbor PRAC nebyl schopen identifikovat rizikové faktory leukoencefalopatie vyvolané levamisolem a konstatoval, že riziko je nepředvídatelné, a to i po podání jedné dávky. Výbor PRAC proto nebyl schopen určit žádná opatření k minimalizaci rizik, která by riziko leukoencefalopatie účinně snížila,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že rizika leukoencefalopatie převažují nad přínosy levamisolu při léčbě střevních helmintóz, které jsou ve většině případů mírné povahy,
- výbor PRAC také nebyl schopen stanovit podmínky, jejichž splnění by prokázalo příznivý poměr přínosů a rizik u léčivých přípravků obsahujících levamisol u definované populace pacientů.

V důsledku toho se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících levamisol není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje zrušit rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících levamisol.

### **Stanovisko skupiny CMDh**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

***Celkové shrnutí***

V důsledku toho se skupina CMDh domnívá, že poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících levamisol již není příznivý.

Skupina CMDh proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje zrušit rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících levamisol.