

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Levamisoli on synteettinen imidatsotiatsolin johdannainen, joka on nopeasti vaikuttava loismatolääke. Levamisolin vaikutus kohdistuu sukkulamatojen hermosolmuihin, ja se lamauttaa loismadon lihakset jo muutaman sekunnin kuluessa kosketuksesta. Lamaantuneet madot eivät pysty säilyttämään asentiaan, vaan suolen normaali peristalttinen liike poistaa ne kehosta yleensä 24 tunnin kuluessa levamisolin antamisesta.

Levamisolia sisältävillä lääkevalmisteilla on tällä hetkellä myyntilupa reseptilääkkeinä neljässä EU:n jäsenvaltiossa, Unkarissa, Latviassa, Liettuassa ja Romaniassa, joissa ne on hyväksytty seuraavien maha-suolikanavan loismatojen aiheuttamien infektioiden hoitoon: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* ja *Ancylostoma duodenale* (mainitut loismatolajit vaihtelevat jäsenvaltioiden välillä). Loismatoinfektiot kuuluvat maailman yleisimpiin infektiioihin. Niitä esiintyy trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla kaikkein köyhimmässä ja huono-osaisimmissa yhteisöissä, joissa puhtaan veden ja sanitaation saatavuus ja hygieniataso ovat heikkoja. Eniten tapauksia raportoidaan Saharan eteläpuolisessa Afrikassa, Kiinassa, Etelä-Amerikassa ja Aasiassa. Nämä infektiot ovat yleensä lieviä, eivätkä ne ole hengenvaarallisia, vaan kliininen taudinkuva vaihtelee matojen määrän mukaan. Henkilöt, joilla on lievä infektio (vähän matoja), ovat tavallisesti oireettomia. Voimakkaampi infektio eli suuri matomäärä voi aiheuttaa monenlaisia oireita, kuten suolisto-oireita (ripuli ja vatsakipu), aliravitsemusta, yleistä huonovointisuutta ja heikkoutta sekä kasvun ja fyysisen kehityksen heikkenemistä.

EU:ssa levamisolia sisältäviä lääkevalmisteita on saatavana suun kautta otettavina tabletteina, joiden vahvuus on 50 mg tai 150 mg. Aikuisille suositeltu annostus on yleensä yksi 150 mg:n tabletti. Niissä jäsenvaltioissa, joissa levamisoli on hyväksytty käyttöön pediatriassa potilailla, lasten suositeltu kertannos on 2,5 mg painokiloa kohti. Toinen vakioannos on annettava, jos potilaalla on vaikea koukkumatoinfektio (*Necator americanus* ja *Ancylostoma duodenale*) tai jos infektio ei ole parantunut yhden annoksen jälkeen.

Osana vaikuttavan aineen levamisolin ensimmäiseen määräaikaiseen turvallisuuskatsaukseen kohdistuvaa yhden arvioinnin menettelyä (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) arvioitiin levamisolin käytön jälkeen ilmenneitä vakavia leukoenkefalopatiatapauksia, joista yksi johti kuolemaan. Leukoenkefalopatia oli jo tunnistettu levamisolin mahdolliseksi riskiksi, ja yleisnimitys ”enkefalopatia” on mainittu levamisolia sisältävien lääkkeiden valmistetiedoissa. Kirjallisuudesta saatujen leukoenkefalopatian riskiä koskevien lisätietojen ja PSUSA-menettelyssä arvioitujen spontaanien ilmoitusten perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) totesi kuitenkin, että levamisolin ja leukoenkefalopatian välinen syy-seuraussuhde oli ainakin jossain määrin mahdollinen. PRAC totesi myös, että riskin vakavuuden ja pitkäaikaisen, toimintakykyä heikentävän ja sen mahdollisesti hengenvaarallisen luonteen sekä yksilöityjen riskitekijöiden puuttumisen vuoksi oli aiheellista tehdä kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteellinen arviointi, johon sisältyi tarvittaessa asiaankuuluvien asiantuntijoiden kuuleminen.

Romanian kansallinen lääkkeistä ja lääkinnällisistä laitteista vastaava viranomainen (NAMMDR) käynnisti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 28. elokuuta 2025 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

PRAC tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja, jotka koskivat levamisolia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä ilmenevän leukoenkefalopatian muodostamaa turvallisuusriskiä. Näihin tietoihin

sisältyivät myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat vastaukset, kliinisistä tutkimuksista, oma-aloitteisista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saadut tiedot, ei-kliiniset tiedot sekä riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän esittämät näkemykset.

Levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden tehoa hyväksytyissä käyttöaiheissa pidetään vakiintuneena, eikä sitä kyseenalaistettu tässä menettelyssä. Teho on osoitettu aiemmin, eikä uusia tehoa koskevia tietoja löytynyt tämän tarkastelun aikana.

Levamisolin käyttöön liittyvä leukoenkefalopatia on tunnustettu lääketieteellisessä kirjallisuudessa vaikeaksi ja toimintakykyä heikentäväksi sairaudeksi, jonka vaatima erotusdiagnostiikka on usein pitkä ja vaikea, mikä saattaa viivästyttää asianmukaisen hoidon aloittamista ja johtaa toipumisen pitkittymiseen tai pitkäkestoisiin komplikaatioihin.

Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että levamisolin aiheuttama leukoenkefalopatia on luonteeltaan idiosynkraattinen, eli sen puhkeaminen ei ole annosriippuvaista, vaan voi tapahtua jopa pienen kerta-annoksen jälkeen. Aika altistuksesta sairastumiseen on yleensä 2–8 viikkoa, mutta myös tätä pidempiä, jopa usean kuukauden viiveitä on raportoitu, mikä osaltaan vaikeuttaa riskin seurantaa. Monissa raporteissa levamisoli ilmoitettiin ainoaksi epäilyksi valmisteeksi, eikä potilailla ollut ilmoitettu olevan merkityksellistä sairaushistoriaa.

Vaikka useimmissa tapauksissa leukoenkefalopatia parani, monissa ilmoituksissa kuvattiin vakava kliininen taudinkuva, joka edellytti pitkäkestoista hoitoa sairaalassa, ja potilaat toipuivat vasta useiden kuukausien tai jopa vuoden kuluttua. PRAC totesi, että markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu henkeä uhkaavista tapauksista, joissa levamisolia on annettu kerta-annoksena enintään 150 mg (käyttöaihe ei ole tiedossa).

Levamisolin aiheuttaman leukoenkefalopatian todennäköisimpänä syntymekanismina pidetään immuunivälitteistä prosessia. Kliiniset piirteet ja magneettikuvauslöydökset sekä kortikosteroideilla ja plasmanvaihdoilla hoidettujen potilaiden tilan dokumentoitu paraneminen tukevat tätä hypoteesia. Puoltava seikka on myös se, että minkäänlaista annos-vastesuhdetta ei ole osoitettu ja että vaurioita voi kehittyä päivien tai viikkojen kuluttua altistumisen jälkeen (Férrer et al., 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Kirjallisuuden perusteella myös levamisolin neurotoksisuutta koskevista eläinmalleista saatu näyttö viittaa siihen, että lääke aiheuttaa haitallisen immuunivasteen tuntemattomalle antigeneille, mikä johtaa alttiilla yksilöillä lopulta demyelinaatioon sen sijaan, että se vahingoittaisi suoraan oligodendrosyyttejä (Cortês L. et al. 2022³).

Kaikkien markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista ja kirjallisuudesta saatujen ja analysoitujen tietojen perusteella PRAC katsoo siis, että levamisolin käytön ja leukoenkefalopatian välinen syy-yhteys on vahvistettu. Tätä päätelmää tukevat useat tapaukset, joissa ajallinen suhde altistumiseen on uskottava (mukaan lukien kaksi tarkoin kuvattua tapausta, joissa altistuksen toistaminen johti uusiutumiseen), useat tapaukset, joissa leukoenkefalopatialle ei ole muita mahdollisia etiologioita, sekä uskottava immuunivälitteiseen reaktioon viittaava mekanismi (Fominykh et al., 2022). PRAC katsoo, että levamisolin käytön jälkeen puhkeava leukoenkefalopatia on luonnehdittu ja kuvattu hyvin, mukaan lukien sairauden mahdollinen syntymekanismi.

Koska riskitekijöitä, annossuhdetta tai kliinistä esiintymismallia ei voitu yksilöidä, PRAC ei kyennyt määrittämään toimenpiteitä, joiden avulla terveydenhuollon ammattilaiset voisivat tunnistaa ne

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 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.

levamisolilla hoidetut potilaat, joilla saattaa olla leukoenkefalopatian kehittymisen riski. Tämä vastaa tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän asiantuntijoiden ilmaisemaa kantaa, jonka mukaan ei ole mahdollista ennakoita, keillä potilaista on levamisolin aiheuttaman leukoenkefalopatian riski. Näin ollen PRAC totesi, että levamisolin käytön rajoittamiseen tähtäävät toimenpiteet olisivat riittämättömiä, sillä vaikka levamisolille altistuminen vähenisikin, altistuneilla potilailla olisi edelleen leukoenkefalopatian riski. Leukoenkefalopatiaa pidetään vakavana, ennakoimattomana ja mahdollisesti hengenvaarallisena sairautena, erityisesti jos sitä ei hoideta. Kun otetaan huomioon levamisolin aiheuttaman leukoenkefalopatian idiosynkraattinen luonne ja harvinaisuus, PRAC katsoi samalla tavoin, että toimenpiteet, joilla pyritään antamaan terveydenhuollon ammattilaisille tai potilaille lisää tietoa tästä riskistä, eivät vähentäisi tehokkaasti kyseisen haittatapahtuman riskiä käytännön kliinisessä toiminnassa. Tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän asiantuntijat olivat samaa mieltä näistä päätelmistä.

Edellä esitetyn perusteella PRAC totesi, että leukoenkefalopatia on vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen neurologinen sairaus, jonka muodostama riski on suurempi kuin levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden hyödyt loismatoinfektioiden hoidossa.

PRAC ei myöskään pystynyt yksilöimään ehtoja, joiden täytyminen osoittaisi levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden suotuisan hyöty-riskisuhteen määritellyssä potilasryhmässä.

Tämän vuoksi PRAC suositteli, että levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski levamisolia sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvästä leukoenkefalopatian ja keskushermoston demyelinaation riskistä. Näihin tietoihin sisältyivät myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat vastaukset, kliinisistä tutkimuksista, oma-aloitteisista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saadut tiedot, ei-kliiniset tiedot sekä riippumattomien asiantuntijoiden ryhmän esittämät näkemykset.
- Arvioitujen tietojen perusteella PRAC vahvisti levamisolin ja leukoenkefalopatian välisen syy-yhteyden. Leukoenkefalopatia on vakava, pitkäaikainen, toimintakykyä heikentävä ja mahdollisesti hengenvaarallinen neurologinen sairaus.
- PRAC ei pystynyt yksilöimään levamisolin aiheuttaman leukoenkefalopatian riskitekijöitä ja totesi riskin olevan ennakoimaton, mikä tarkoittaa, että leukoenkefalopatia saattaa puhjeta jopa kerta-annoksen jälkeen. Siksi PRAC ei kyennyt määrittämään mitään riskin minimointitoimenpiteitä, jotka vähentäisivät tehokkaasti leukoenkefalopatian riskiä.
- PRAC totesi, että leukoenkefalopatian riskit ovat suuremmat kuin levamisolin hyöty useimmiten lieväoireisten suoliston loismatoinfektioiden hoidossa.
- PRAC ei pystynyt myöskään yksilöimään ehtoja, joiden täytyminen osoittaisi levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden suotuisan hyöty-riskisuhteen määritellyssä potilasryhmässä.

Komitea katsoo siksi, että levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuista.

Näin ollen komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että levamisolia sisältävien valmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Yleiset päätelmät

CMDh katsoo täten, että levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Näin ollen CMDh suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, että levamisolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.