

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Levamisol je sintetički derivat imidazotiazola koji djeluje kao antihelmintik brzog djelovanja. Levamisol djeluje tako što unutar nekoliko sekundi od kontakta paralizira mišiće crva djelovanjem na živčani sustav nematoda Budući da ne mogu zadržati svoje mjesto, crve izbacuje normalno peristaltičko kretanje, obično u roku od 24 sata od primjene levamizola.

Lijekovi koji sadrže levamisol trenutačno su odobreni kao lijekovi koji se izdaju samo na recept u četiri države članice EU-a; Mađarskoj, Latviji, Litvi i Rumunjskoj, za liječenje infekcija uzrokovanih sljedećim vrstama želučano-crijevnih parazitskih crva: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* i *Ancylostoma duodenale* (s time da se popis vrsta parazitskih crva razlikuju među državama članicama EU-a). Infekcije crvima/glistama među najčešćim su zarazama u svijetu i pogađaju najsiriromašnije i najugroženije zajednice s lošim pristupom čistoj vodi, sanitarnim uslugama i higijeni u tropskim i suptropskim područjima, pri čemu je najveća prevalencija zabilježena u subsaharskoj Africi, Kini, Južnoj Americi i Aziji. Te su infekcije obično blage i nisu opasne za život, a klinička slika ovisi o broju tvrdokornih crva. Osobe s infekcijama slabog intenziteta (nekoliko crva) obično su asimptomatske. Teže infekcije mogu uzrokovati niz simptoma, od crijevnih manifestacija (proljevi i bol u abdomenu), pothranjenosti, opće malaksalosti i slabosti do poremećaja rasta i fizičkog razvoja.

U Europskoj uniji lijekovi koji sadrže levamisol dostupni su u obliku tableta za peroralnu primjenu u jačinama od 50 mg i 150 mg. U odraslih osoba preporučena doza obično je jedna tableta od 150 mg. U državama članicama EU-a u kojima je levamisol odobren za pedijatrijsku primjenu preporučuje se jedna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine. Druga standardna doza daje se u slučajevima teške infekcije valjkastim crvom (*Necator americanus* i *Ancylostoma blagotvoran*) ili ako se infekcija ne izliječi nakon jedne primjene.

U okviru prvog periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za postupak jedne procjene (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) za djelatnu tvar levamisol, procijenjeni su ozbiljni slučajevi leukoencefalopatije nakon primjene levamizola, od kojih je jedan doveo do smrti. Leukoencefalopatija je već utvrđena kao potencijalni rizik primjene levamizola, a opći pojam „encefalopatija“ naveden je u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže levamisol. Međutim, na temelju dodatnih podataka iz literature o riziku od leukoencefalopatije i spontanijih prijava procijenjenih u okviru postupka PSUSA, PRAC je zaključio da je uzročno-posljedična veza između levamizola i leukoencefalopatije barem razumna mogućnost te da je s obzirom na ozbiljnost rizika, njezinu dugotrajnu, onesposobljavajuću i potencijalno za život opasnu prirodu i nepostojanje utvrđenih čimbenika rizika, potreban detaljan pregled svih dostupnih podataka, koji mogu uključivati savjetovanje s relevantnim stručnjacima.

Nacionalno tijelo za lijekove i medicinske proizvode Rumunjske (NAMMDR) pokrenulo je 28. kolovoza 2025. postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka o farmakovigilanciji te je od PRAC-a zatražilo procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost s obzirom na omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže levamisol i davanje preporuke o tome treba li relevantna odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

PRAC je razmotrio sve dostupne podatke koji se odnose na sigurnosni rizik od leukoencefalopatije povezane s primjenom lijekova koji sadrže levamisol. To je uključivalo odgovore koje su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili u pisanom obliku, podatke iz kliničkih ispitivanja, spontanijih prijava i literature, nekliničke podatke, kao i stajališta koja je izrazila skupina neovisnih stručnjaka.

Djelotvornost lijekova koji sadrže levamisol u odobrenim indikacijama smatra se provjerenom i u ovom se postupku nije dovodila u pitanje. Djelotvornost je prethodno dokazana i tijekom ovog preispitivanja nisu utvrđeni novi podatci o djelotvornosti.

Leukoencefalopatija povezana s levamizolom prepoznata je u medicinskoj literaturi kao teška bolest koja uzrokuje oštećenja i za koju je često potrebna dugotrajna i složena diferencijalna dijagnostika, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i dovesti do produljenog oporavka ili dugotrajnih komplikacija.

Dostupni podatci pokazuju da je leukoencefalopatija uzrokovana levamizolom idiosinkrastične prirode, tj. da ne ovisi o dozi i može se pojaviti čak i nakon primjene jedne niske doze. Vrijeme do pojave simptoma obično je unutar dva i osam tjedana, ali prijavljena je i dulja latencija u trajanju do nekoliko mjeseci, što također predstavlja izazov u praćenju rizika. U znatnom broju prijava levamizol je naveden kao jedini lijek na koji se sumnja, i bolesnici nisu imali nikakvu relevantnu povijest bolesti.

Iako je događaj leukoencefalopatije u većini slučajeva bio riješen, u nekoliko izvješća opisana je ozbiljna klinička slika, liječenje i hospitalizacija bili su produljeni, a bolesnici su se oporavili tek nakon nekoliko mjeseci do godinu dana. PRAC je napomenuo da su nakon primjene levamizola (nepoznata indikacija) u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni životno ugrožavajući slučajevi kod jedne primjene levamizola u dozi od najviše 150 mg.

Najuvjerljiviji mehanizam za pojavu leukoencefalopatije izazvane levamizolom smatra se imunosno posredovan proces. Ta je hipoteza potkrijepljena kliničkom slikom i nalazima magnetske rezonancije, kao i dokumentiranim poboljšanjem zabilježenim u bolesnika liječenih kortikosteroidima i izmjenom plazme. To dodatno potkrepljuje činjenica da nije dokazana veza između doze i odgovora te da se lezije mogu razvijati danima ili tjednima nakon izlaganja (Férrer et al., 2025.¹, Fominykh et al., 2022.²). Prema literaturi, dokazi iz životinjskih modela neurotoksičnosti levamizola također upućuju na to da lijek izaziva štetan imunosni odgovor na nepoznati antigen koji kulminira demijelinizacijom u predisponiranih ispitanika, a ne izravno oštećenje oligodendrocita (Cortês L. et al., 2022.³).

Zaključno, na temelju svih pregledanih i analiziranih podataka iz iskustva i literature nakon stavljanja lijeka u promet, PRAC smatra da je utvrđena uzročno-posljedična veza između primjene levamizola i leukoencefalopatije. To potkrepljuje više slučajeva s uvjerljivom vremenskom povezanošću (uključujući dva dobro opisana slučaja pozitivnog *rechallengea* (pojave nuspojava nakon ponovnog uvođenja lijeka)), nekoliko slučajeva bez alternativnih etiologija za leukoencefalopatiju i vjerojatan mehanizam koji upućuje na imunosno posredovanu reakciju (Fominykh et al., 2022.). PRAC smatra da je leukoencefalopatija nakon primjene levamizola dobro okarakterizirana i opisana, uključujući mogući mehanizam pojave.

Budući da nije bilo moguće utvrditi čimbenike rizika, odnos doze ili klinički obrazac, PRAC nije mogao utvrditi mjere koje bi zdravstvenim radnicima omogućile da utvrde koji bi bolesnici liječeni levamizolom mogli biti izloženi riziku za razvoj leukoencefalopatije. To je u skladu sa stajalištem stručnjaka znanstvene savjetodavne skupine (ZSS) koji su zaključili da nije moguće predvidjeti koji su bolesnici izloženi riziku od leukoencefalopatije uzrokovane levamizolom. PRAC je stoga zaključio da bilo koja mjera usmjerena na ograničavanje primjene levamizola ne bi bila odgovarajuća, jer iako bi dovela do smanjene izloženosti, za bolesnike izložene levamizolu i dalje bi postojao rizik od leukoencefalopatije, koja se smatra ozbiljnom, nepredvidljivom i potencijalno životno ugrožavajućom, posebno ako se ne liječi. Slično tome, s obzirom na idiosinkratičnu prirodu i rijetku pojavu leukoencefalopatije izazvane levamizolom, PRAC je smatrao da nijedna mjera usmjerena na podizanje svijesti zdravstvenih radnika

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.

ili bolesnika o tom riziku ne bi bila učinkovita u smanjenju rizika od pojave takvog događaja u kliničkoj praksi. Stručnjaci ZSS-a složili su se s tim zaključcima.

S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je zaključio da rizik od leukoencefalopatije, teške i potencijalno životno ugrožavajuće neurološke bolesti, nadmašuje koristi od lijekova koji sadrže levamizol za liječenje infekcija glistama.

Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, ako se ispune, pokazali pozitivan omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže levamizol u definiranoj populaciji bolesnika.

Zbog toga je PRAC preporučio ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže levamizol.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak iz članka 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka o lijekovima koji sadrže levamizol.
- PRAC je pregledao dostupne podatke koji se odnose na rizik od leukoencefalopatije i demijelinizacije središnjeg živčanog sustava povezane s primjenom lijekova koji sadrže levamizol. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku, podatke iz kliničkih ispitivanja, spontanih prijava i literature, nekliničke podatke, kao i stajališta skupine neovisnih stručnjaka.
- Na temelju procijenjenih podataka PRAC je potvrdio uzročno-posljedičnu vezu između levamizola i leukoencefalopatije, ozbiljne, dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno životno ugrožavajuće neurološke bolesti.
- PRAC nije mogao utvrditi čimbenike rizika za leukoencefalopatiju izazvanu levamizolom te je napomenuo da je rizik nepredvidiv i da nastaje čak i nakon jedne doze. PRAC stoga nije mogao utvrditi nikakve mjere minimizacije rizika kojima bi se učinkovito smanjio rizik od leukoencefalopatije.
- PRAC je zaključio da rizici od leukoencefalopatije nadmašuju koristi levamizola u liječenju infekcija crijevnim glistama, koje su u većini slučajeva blage prirode.
- Nadalje, PRAC nije mogao utvrditi uvjete koji bi, ako se ispune, pokazali pozitivan omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže levamizol u definiranoj populaciji bolesnika.

Odbor stoga smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže levamizol nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže levamizol.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s cjelokupnim znanstvenim zaključcima PRAC-a i razlozima za takvu preporuku.

Opći zaključak

Slijedom toga, CMDh smatra da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže levamizol nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CMDh preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže levamizol.