

**II. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A levamisol egy szintetikus imidotiazol-származék, amely gyorsan ható féregűzőként fejt ki hatását. A levamisol a fonalféreg idegdúcaira hatva, a hatóanyaggal való érintkezést követő másodperceken belül megbénítja a férgek izomzatát. A férgek így képtelenek megtartani helyzetüket, és a levamisol beadását követően – általában 24 órán belül – a normál perisztaltikus mozgás eltávolítja őket a szervezetből.

A levamisol-tartalmú gyógyszerek jelenleg négy uniós tagállamban – Magyarországon, Lettországon, Litvániában és Romániában – rendelkeznek forgalombahozatali engedéllyel vényköteles gyógyszerként; alkalmazásuk az alábbi gyomor-bélrendszeri féregfajok által okozott fertőzések kezelésére javallott: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* és *Ancylostoma duodenale* (a felsorolt féregfajok köre tagállamonként eltérő lehet). A féregfertőzések a világ leggyakoribb fertőzései közé tartoznak, amelyek leginkább a trópusi és a szubtrópusi területek legszegényebb és legelesettebb közösségeit érintik, ahol korlátozott a tiszta vízhez, a víziközmű-szolgáltatáshoz és a higiéniához való hozzáférés; a legmagasabb előfordulási gyakoriságot a szubszaharai Afrikából, Kínából, Dél-Amerikából és Ázsiából jelentették. Ezek a fertőzések általában enyhe lefolyásúak és nem életveszélyesek, a klinikai kép pedig a szervezetben lévő férgek számától függ. Az enyhe fertőzéssel (kevés féreg) kezelt személyek általában tünetmentesek. A súlyosabb fertőzések számos tünetet okozhatnak, a bélrendszeri panaszoktól kezdve (hasmenés és hasi fájdalom), a táplálkozási zavarokon, az általános rossz közérzeten és gyengeségen át egészen a növekedésben és a fizikai fejlődésben való visszamaradásig.

Az EU-ban a levamisol-tartalmú gyógyszerek szájon át alkalmazandó tablettá formájában, 50 mg-os és 150 mg-os hatáserősségben érhetőek el. Felnőtteknél az ajánlott adagolás általában egy egyszeri, 150 mg-os tablettá. Azokban az uniós tagállamokban, ahol a levamisolt gyermekgyógyászati alkalmazásra is engedélyezték, az ajánlott egyszeri dózis 2,5 mg/testtömeg-kilogramm. Súlyos horogféreg-fertőzés (*Necator americanus* és *Ancylostoma duodenale*) esetén, vagy ha a fertőzés az egyszeri dózist követően nem szűnik meg, egy második standard adagot is be kell adni.

A levamisol hatóanyagra vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) egyszeri értékelési eljárásának (PSUSA/00001845/202501) részeként a levamisol alkalmazását követően fellépő leukoencephalopathia súlyos eseteit értékelték, amelyek közül az egyik halálos kimenetelű volt. A leukoencephalopathiát korábban már azonosították a levamisol egyik potenciális kockázataként, és az „encephalopathia” általános kifejezés szerepel a levamisol-tartalmú gyógyszerek kísérőírataiban. Mindazonáltal, a leukoencephalopathia kockázatára vonatkozó további szakirodalmi adatok és a PSUSA-eljárásban értékelt spontán jelentések alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy a levamisol és a leukoencephalopathia közötti okozati összefüggés legalábbis megalapozott feltételezés, és tekintettel a kockázat súlyosságára, annak hosszan tartó, egészségkárosító és potenciálisan életveszélyes jellegére, valamint a beazonosított kockázati tényezők hiányára, indokoltnak tartotta az összes rendelkezésre álló adat alapos felülvizsgálatát, amely magában foglalhatja az érintett szakértőkkel folytatott konzultációt is.

2025. augusztus 28-án a román Gyógyszerészeti és Orvostechikai Eszközök Intézete (NAMMDR) az ügyet a 2001/83/EK irányelv 31. cikke és a farmakovigilanciái adatok alapján a PRAC elé utalta, és felkérte a bizottságot, hogy értékelje a fenti aggályok hatását a levamisol-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat viszonyára, és tegyen ajánlást arra vonatkozóan, hogy az érintett forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják.

### A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A PRAC a levamisol-tartalmú készítmények alkalmazásával összefüggő leukoencephalopathia biztonságossági aggálya kapcsán minden rendelkezésre álló adatot megvizsgált. Ezek közé tartoztak a

forgalombahozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott válaszok, a klinikai vizsgálatokból, spontán jelentésekből és a szakirodalomból származó adatok, a nem klinikai adatok, valamint egy független szakértői csoport által kifejtett vélemények.

A levamizolt tartalmazó gyógyszerek hatásossága az engedélyezett javallatokban jól megalapozottnak tekinthető, és azt ebben az eljárásban sem kérdőjelezték meg. A hatásosságot korábban igazolták, és e felülvizsgálat során nem azonosítottak a hatásosságra vonatkozó új adatokat.

A levamizolhoz társuló leukoencephalopathiát az orvosi szakirodalom súlyos és károsodást okozó betegségként tartja számon, amely gyakran hosszas és nehéz differenciáldiagnosztikát igényel; ez késleltetheti a megfelelő kezelés megkezdését, valamint elhúzódó felépüléshez vagy maradandó szövődményekhez vezethet.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a levamizol okozta leukoencephalopathia idioszinkráziás jellegű, azaz nem dóziszfüggő, és akár egyetlen alacsony dózis után is előfordulhat. A tünetek jelentkezéséig eltelt idő általában 2 és 8 hét közé esik, de jelentettek ennél hosszabb, akár több hónapos látenciát is, ami szintén kihívást jelent a kockázat monitorozása során. A jelentések jelentős számában a levamizol jelölték meg az egyetlen feltételezett készítményként, és a betegek kórtörténetében nem szerepelt egyéb releváns adat.

Bár a leukoencephalopathiás esemény a legtöbb esetben rendeződött, több jelentésben súlyos klinikai képet írtak le, a kezelés és a kórházi ápolás elhúzódott, a betegek pedig csak több hónap, vagy akár egy év elteltével épültek fel. A PRAC megjegyezte, hogy a forgalomba hozatalt követő időszakban (ismeretlen javallat mellett) jelentettek életveszélyes eseteket legfeljebb 150 mg-os levamizol egyszeri alkalmazását követően is.

A levamizol okozta leukoencephalopathia legvalószínűbb mechanizmusának egy immunmediált folyamatot tartanak. Ezt a hipotézist alátámasztják a klinikai jellemzők és az MRI-leletek, valamint a kortikoszteroidokkal és plazmacserével kezelt betegeknél megfigyelt dokumentált javulás is. Ezt tovább erősíti az a tény, hogy nem mutattak ki dózis-reakció viszonyt, és a léziók napokkal vagy hetekkel az expozíció után alakulhatnak ki (Férrer et al., 2025<sup>1</sup>, Fominykh et al. 2022<sup>2</sup>). A szakirodalom szerint a levamizol neurotoxicitását vizsgáló állatkísérletes modellekből származó bizonyítékok szintén arra utalnak, hogy a gyógyszer káros immunválaszt vált ki egy ismeretlen antigénnel szemben, ami a predisponált alanyonál demyelinisatiohoz vezet, ahelyett, hogy közvetlenül károsítaná az oligodendrocitákat (Cortês L. et al 2022<sup>3</sup>).

Összefoglalva, a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból és a szakirodalomból származó áttekintett és elemzett összes adat alapján a PRAC úgy véli, hogy a levamizol alkalmazása és a leukoencephalopathia közötti okozati összefüggés megállapítást nyert. Ezt számos eset támasztja alá, ahol valószínűsíthető időbeli összefüggés állt fenn (beleértve két jól dokumentált esetet, ahol a gyógyszer újradaása pozitív eredményt hozott), több olyan eset, ahol nem volt más lehetséges oka a leukoencephalopathiának, valamint egy valószínűsíthető immunmediált reakciót feltételező mechanizmus (Fominykh et al, 2022) is bizonyítja. A PRAC úgy véli, hogy a levamizol alkalmazását követő leukoencephalopathia jól jellemzett és leírt kórkép, beleértve annak lehetséges kialakulási mechanizmusát is.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<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.

Mivel sem kockázati tényezőket, sem dózis-válasz összefüggést, sem klinikai mintázatot nem sikerült azonosítani, a PRAC nem tudott olyan intézkedéseket meghatározni, amelyek lehetővé tennék az egészségügyi szakemberek számára azon betegek azonosítását, akiknél fennáll a leukoencephalopathia kialakulásának kockázata a levamizol-kezelés során. Ez összhangban van a tudományos tanácsadó csoport szakértőinek álláspontjával, akik megállapították, hogy nem lehetséges megjósolni, mely betegeknél áll fenn a levamizol okozta leukoencephalopathia kockázata. A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy a levamizol alkalmazásának korlátozására irányuló bármilyen intézkedés nem lenne megfelelő, mivel még ha csökkentené is az expozíciót, a levamizolnak kitett betegeknél továbbra is fennállna a leukoencephalopathia kockázata, amely súlyos, kiszámíthatatlan és – különösen kezelés nélkül – potenciálisan életveszélyes állapotnak minősül. Hasonlóképpen, a levamizol okozta leukoencephalopathia idioszinkráziás jellege és ritkasága miatt a PRAC úgy ítélte meg, hogy az egészségügyi szakemberek vagy a betegek e kockázattal kapcsolatos tudatosságának növelésére irányuló intézkedések nem lennének hatékonyak az ilyen események klinikai gyakorlatban való előfordulásának csökkentésére. E következtetéseket a tudományos tanácsadó csoport szakértői is osztották.

A fentiekre tekintettel a PRAC megállapította, hogy a súlyos és potenciálisan életveszélyes idegrendszeri betegséggel, a leukoencephalopathiával járó kockázat meghaladja a levamizol-tartalmú gyógyszerek előnyeit a féregfertőzések kezelésében.

A PRAC ezenkívül nem tudott olyan feltételeket meghatározni, amelyek teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna a levamizolt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan egy meghatározott betegpopulációban.

A PRAC ezért a levamizolt tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolta.

### **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a levamizol-tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatos farmakovigilanciái adatokon alapuló, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást.
- A PRAC felülvizsgálta a rendelkezésre álló adatokat a levamizol-tartalmú gyógyszerek alkalmazásával összefüggő leukoencephalopathia és központi idegrendszeri demyelinisatio kockázatával kapcsolatban. Ezek közé tartoztak a forgalombahozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott válaszok, a klinikai vizsgálatokból, spontán jelentésekből és a szakirodalomból származó adatok, a nem klinikai adatok, valamint egy független szakértői csoport által kifejtett vélemények.
- Az értékelt adatok alapján a PRAC megerősítette az okozati összefüggést a levamizol és a leukoencephalopathia – egy súlyos, hosszan tartó, egészségkárosító és potenciálisan életveszélyes idegrendszeri betegség – között.
- A PRAC nem tudott kockázati tényezőket azonosítani a levamizol okozta leukoencephalopathia tekintetében, és megállapította, hogy a kockázat kiszámíthatatlan, és akár egyszeri dózis után is jelentkezhetsz. A PRAC ezért nem tudott olyan kockázatcsökkentő intézkedéseket meghatározni, amelyek hatékonyan mérsékelnék a leukoencephalopathia kockázatát.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a leukoencephalopathia kockázatai meghaladják a levamizol előnyeit a legtöbb esetben enyhe lefolyású bélrendszeri féregfertőzések kezelésében.

- A PRAC ezenkívül nem tudott olyan feltételeket meghatározni, amelyek teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna a levamizolt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan egy meghatározott betegpopulációban.

A bizottság következképpen megállapította, hogy a levamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja többé nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság a levamizol tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.

### **A CMDh álláspontja**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

### ***Általános következtetés***

A CMDh következképpen megállapította, hogy a levamizolt tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja többé nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CMDh a levamizolt tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.