

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Lewamizol jest syntetyczną pochodną imidazotiazolu i szybko działającym lekiem przeciwrobaczym. Lewamizol działa na zwoje nerwowe robaków pasożytniczych, powodując paraliż mięśni robaka w ciągu kilku sekund od kontaktu. Nie mogąc utrzymać się w obranym położeniu, robaki są wydalane dzięki normalnym ruchom perystaltycznym zwykle w ciągu 24 godzin od podania lewamizolu.

Produkty lecznicze zawierające lewamizol są obecnie dopuszczone do obrotu jako leki na receptę w czterech państwach członkowskich UE: na Litwie, Łotwie, w Rumunii i na Węgrzech, ze wskazaniem do stosowania w leczeniu zarażeń wywołanych przez następujące gatunki pasożytów przewodu pokarmowego: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* oraz *Ancylostoma duodenale* (przy czym wykaz gatunków różni się między poszczególnymi państwami członkowskimi UE). Robaczyce należą do najczęstszych zakażeń na świecie, szczególnie w najbiedniejszych i najbardziej potrzebujących społecznościach o utrudnionym dostępie do czystej wody, odpowiednich warunków sanitarnych i higieny w obszarach tropikalnych i subtropikalnych, przy czym najwyższą częstość występowania odnotowano w Afryce Subsaharyjskiej, Chinach, Ameryce Południowej i Azji. Zarażenia te mają zwykle łagodny charakter i nie zagrażają życiu, a obraz kliniczny zależy od liczby znajdujących się w ustroju pasożytów. Pacjenci z zarażeniami lekkimi (z niewielką liczbą pasożytów) zwykle nie wykazują objawów. Cięższe zarażenia mogą powodować szereg objawów — od objawów jelitowych (biegunka i ból brzucha), niedożywienia, ogólnego złego samopoczucia i osłabienia po upośledzenie wzrostu i rozwoju fizycznego.

W UE produkty lecznicze zawierające lewamizol są dostępne w postaci tabletek do stosowania doustnego o mocy 50 mg i 150 mg. U osób dorosłych zalecane dawkowanie to zazwyczaj jedna tabletkę 150 mg. W państwach członkowskich UE, w których lewamizol jest dopuszczony do stosowania u dzieci, zaleca się pojedynczą dawkę wynoszącą 2,5 mg/kg mc. W przypadku ciężkiego zarażenia tęgoryjcami (*Necator americanus* i *Ancylostoma duodenale*) lub jeśli zarażenie nie ustąpiło po pojedynczym podaniu, należy podać drugą standardową dawkę.

W ramach procedury pojedynczej oceny (PSUSA; PSUSA/00001845/202501) pierwszego raportu okresowego o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) dotyczącej substancji czynnej lewamizol analizowano poważne przypadki leukoencefalopatii po zastosowaniu lewamizolu, z których jeden zakończył się zgonem. Leukoencefalopatia została już wcześniej zidentyfikowana jako potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem lewamizolu, a ogólny termin „encefalopatia” znajduje odzwierciedlenie w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających lewamizol. Niemniej na podstawie dalszych danych literaturowych dotyczących ryzyka leukoencefalopatii oraz spontanicznych zgłoszeń ocenionych w ramach procedury PSUSA PRAC stwierdził, że związek przyczynowo-skutkowy między lewamizolem a leukoencefalopatią jest co najmniej racjonalnie możliwy, a biorąc pod uwagę powagę tego zagrożenia, jego długotrwały, wyniszczający i potencjalnie zagrażający życiu charakter oraz brak zidentyfikowanych czynników ryzyka, wskazany jest dokładny przegląd wszystkich dostępnych danych, w tym ewentualnie konsultacje z odpowiednimi ekspertami.

W dniu 28 sierpnia 2025 r. Krajowy Urząd ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych Rumunii (NAMMDR) wszczął procedurę odwoławczą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających lewamizol oraz o wydanie zalecenia, czy odpowiednie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

PRAC rozważył wszystkie dostępne dane dotyczące ryzyka leukoencefalopatii związanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających lewamizol. Obejmowały one odpowiedzi przedłożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne, dane z badań klinicznych, ze zgłoszeń dobrowolnych i z literatury, dane niekliniczne, a także opinie grupy niezależnych ekspertów.

Skuteczność produktów leczniczych zawierających lewamizol w zatwierdzonych wskazaniach uważa się za ugruntowaną i nie zakwestionowano jej w tej procedurze. Skuteczność została już wykazana, a w ramach przeglądu nie zidentyfikowano żadnych nowych danych na ten temat.

O leukoencefalopatii związanej z lewamizolem pisze się w literaturze medycznej jako o ciężkiej i upośledzającej chorobie, która często wymaga długotrwałego i trudnego rozpoznania różnicowego, co może opóźnić włączenie odpowiedniego leczenia i spowalniać powrót do zdrowia lub prowadzić do trwałych powikłań.

Dostępne dane wskazują, że leukoencefalopatia wywołana lewamizolem ma charakter idiosynkratyczny, tj. nie zależy od dawki i może wystąpić nawet po jednej niskiej dawce. Czas do wystąpienia objawów wynosi zazwyczaj od 2 do 8 tygodni, jednak odnotowano dłuższy, nawet kilkumiesięczny okres utajenia, co dodatkowo utrudnia monitorowanie tego ryzyka. W przypadku znacznej liczby zgłoszeń lewamizol stanowił jedyny podejrzewany produkt, a w wywiadzie pacjentów nie występowały żadne istotne czynniki.

Chociaż w większości przypadków leukoencefalopatia ustępowała, w kilku doniesieniach opisano ciężki obraz kliniczny, w którym leczenie i hospitalizacja były długotrwałe, a pacjenci wracali do zdrowia dopiero po kilku miesiącach, a nawet po roku. PRAC zauważył, że po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zagrażające życiu po jednorazowym podaniu lewamizolu (w nieznanym wskazaniu) w maksymalnej dawce 150 mg.

Za najbardziej prawdopodobny mechanizm leukoencefalopatii wywołanej przez lewamizol uważa się proces o podłożu immunologicznym. Hipotezę tę potwierdzają cechy kliniczne i wyniki badań RM, a także udokumentowana poprawa obserwowana u pacjentów leczonych kortykosteroidami oraz wymianą osocza. Potwierdza to dodatkowo fakt, że nie wykazano zależności odpowiedzi od dawki, a zmiany mogą się rozwinąć od kilku dni do kilku tygodni po ekspozycji (Férrer i wsp., 2025¹, Fominykh i wsp., 2022²). Zgodnie z literaturą dane pochodzące ze zwierzęcych modeli neurotoksyczności lewamizolu również sugerują, że lek wywołuje szkodliwą odpowiedź immunologiczną na nieznaną antygen, która u osób predysponowanych prowadzi ostatecznie do demielinizacji, zamiast bezpośrednio uszkadzać oligodendrocyty (Cortês L. i wsp., 2022³).

Podsumowując, na podstawie wszystkich danych pochodzących z okresu po wprowadzeniu do obrotu oraz z literatury, które poddano przeglądowi i analizie, PRAC stwierdza, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem lewamizolu a leukoencefalopatią został ustalony. Potwierdza to wiele przypadków o prawdopodobnym związku czasowym (w tym dwa dobrze opisane przypadki z dodatnim wynikiem po ponownym podaniu), kilka przypadków bez alternatywnej etiologii leukoencefalopatii oraz prawdopodobny mechanizm sugerujący reakcję o podłożu immunologicznym (Fominykh i wsp., 2022). PRAC uważa, że leukoencefalopatia po zastosowaniu lewamizolu została dobrze scharakteryzowana i opisana, w tym z uwzględnieniem możliwego mechanizmu jej powstawania.

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.

Ponieważ nie można było zidentyfikować żadnych czynników ryzyka, zależności od dawki ani wzorca klinicznego, PRAC nie był w stanie wskazać żadnych środków, które pozwoliłyby pracownikom medycznym ustalić, którzy pacjenci mogą po leczeniu lewamizolem być narażeni na ryzyko wystąpienia leukoencefalopatii. Jest to zgodne ze stanowiskiem ekspertów SAG, zdaniem których nie można przewidzieć, którzy pacjenci są narażeni na ryzyko leukoencefalopatii wywołanej przez lewamizol. W związku z tym PRAC stwierdził, że żadne środki mające na celu ograniczenie stosowania lewamizolu nie byłyby odpowiednie, ponieważ nawet gdyby doprowadziły do zmniejszenia narażenia, pacjenci po ekspozycji na lewamizol nadal byłiby narażeni na ryzyko leukoencefalopatii, choroby poważnej, nieprzewidywalnej i potencjalnie zagrażającej życiu, zwłaszcza w razie braku leczenia. Podobnie, biorąc pod uwagę idiosynkratyczny charakter i rzadkość występowania leukoencefalopatii wywołanej przez lewamizol, PRAC uznał, że żadne środki mające na celu zwiększenie świadomości wśród pracowników medycznych lub pacjentów nie pozwoliłyby zmniejszyć ryzyka wystąpienia tego zdarzenia w praktyce klinicznej. Wnioski te podzielali eksperci z SAG.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia leukoencefalopatii, poważnej i potencjalnie zagrażającej życiu choroby neurologicznej, przewyższa korzyści wynikające ze stosowania produktów leczniczych zawierających lewamizol w leczeniu zarażeń robakami pasożytniczymi.

Poza tym PRAC nie mógł określić warunków, których spełnienie umożliwiłoby wykazanie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktów zawierających lewamizol w konkretnej grupie pacjentów.

Dlatego też PRAC zalecił unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających lewamizol.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktów leczniczych z lewamizolem procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących ryzyka leukoencefalopatii i demielinizacji OUN w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających lewamizol. Obejmowały one odpowiedzi przedłożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne, dane z badań klinicznych, ze zgłoszeń dobrowolnych i z literatury, dane niekliniczne, a także opinie grupy niezależnych ekspertów.
- Na podstawie ocenionych danych PRAC potwierdził związek przyczynowo-skutkowy między lewamizolem a leukoencefalopatią – poważną, długotrwałą, wyniszczającą i potencjalnie zagrażającą życiu chorobą neurologiczną.
- PRAC nie zdołał zidentyfikować czynników ryzyka leukoencefalopatii wywołanej przez lewamizol i zauważył, że ryzyko to jest nieprzewidywalne i występuje nawet po podaniu pojedynczej dawki. W związku z tym PRAC nie był w stanie wskazać żadnych środków minimalizacji ryzyka, które skutecznie zmniejszyłyby ryzyko leukoencefalopatii.
- PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia leukoencefalopatii przewyższa korzyści wynikające ze stosowania lewamizolu w leczeniu zarażeń pasożytniczymi robakami jelitowymi, które w większości przypadków mają łagodny przebieg.
- Ponadto PRAC nie mógł określić warunków, których spełnienie umożliwiłoby wykazanie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktów zawierających lewamizol w konkretnej grupie pacjentów.

Komitet uznaje zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających lewamizol jest niekorzystny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających lewamizol.

Opinia CMDh

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W związku z tym CMDh uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających lewamizol nie jest dodatni.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CMDh zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających lewamizol.