

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Levamisol je syntetický derivát imidazotiazolu, ktorý účinkuje ako rýchlo pôsobiace antihelmintikum. Levamisol pôsobí tak, že paralyzuje svalstvo červa v priebehu niekoľkých sekúnd kontaktu tým, že pôsobí na nervové gangliá nematód. Červy nie sú schopné udržať si polohu, vytlačia sa normálnym peristaltickým pohybom, zvyčajne do 24 hodín po podaní levamisolu.

Lieky obsahujúce levamisol sú v súčasnosti povolené ako lieky viazané na lekársky predpis v štyroch členských štátoch EÚ, Maďarsku, Lotyšsku, Litve a Rumunsku, na liečbu infekcií spôsobených týmito druhmi gastrointestinálnych červov: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichotergylus colubriformis* a *Ancylostoma duodenale* (pričom uvedené druhy červov sa líšia v závislosti od členského štátu EÚ). Infekcie vyvolané červami patria k najčastejším infekciám na svete a postihujú najchudobnejšie a najodkázanejšie komunity so slabým prístupom k čistej vode, sanitácii a hygiene v tropických a subtropických oblastiach, pričom najvyššia prevalencia bola hlásená zo subsaharskej Afriky, Číny, Južnej Ameriky a Ázie. Tieto infekcie sú zvyčajne miernej povahy a nie sú život ohrozujúce, pričom ich klinické prejavy závisia od počtu parazitujúcich červov. Osoby s infekciami ľahkej intenzity (s malým počtom červov) sú zvyčajne asymptomatické. Ťažšie infekcie môžu spôsobiť celý rad príznakov, od črevných prejavov (hnačka a bolesť brucha), podvýživy, všeobecnej nevoľnosti a slabosti až po zhoršený rast a fyzický vývoj.

V EÚ sú lieky obsahujúce levamisol dostupné vo forme tabliet na perorálne použitie so silou 50 mg a 150 mg. V prípade dospelých je odporúčaná dávka zvyčajne jedna 150 mg tableta. V členských štátoch EÚ, v ktorých je levamisol schválený na pediatrické použitie, sa odporúča jedna dávka 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Druhá štandardná dávka sa má podať v prípade závažnej infekcie zapríčinennej machovcami (*Necator americanus* a *Ancylostoma duodenale*), alebo ak infekcia po jednom podaní neodznie.

V rámci postupu jednotného hodnotenia (PSUSA) prvej periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti (PSUR) (PSUSA/00001845/202501) pre účinnú látku levamisol sa posudzovali závažné prípady leukoencefalopatie po použití levamisolu, z ktorých jeden viedol k úmrtiu. Leukoencefalopatia už bola identifikovaná ako potenciálne riziko levamisolu a všeobecný výraz „encefalopatia“ sa uvádza v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce levamisol. Na základe ďalších údajov z literatúry o riziku leukoencefalopatie a spontánnych hlásení posudzovaných v rámci postupu PSUSA však výbor PRAC dospel k záveru, že príčinný vzťah medzi levamisolom a leukoencefalopatiou je prinajmenšom odôvodnenou možnosťou a že vzhľadom na závažnosť rizika, jeho dlhotrvajúci, invalidizujúci a potenciálne život ohrozujúci charakter a neprítomnosť identifikovaných rizikových faktorov je opodstatnené dôkladné preskúmanie všetkých dostupných údajov, ktoré môže zahŕňať konzultáciu s príslušnými odborníkmi.

Dňa 28. augusta 2025 rumunský Národný úrad pre lieky a zdravotnícke pomôcky (NAMMDR) inicioval postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe farmakovigilančných údajov a požiadal výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich levamisol a vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje týkajúce sa výhrady v súvislosti s bezpečnosťou, pokiaľ ide o leukoencefalopatiu spojenú s používaním liekov obsahujúcich levamisol. Patria sem písomné odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, údaje z klinických skúšaní, zo spontánnych hlásení a z literatúry, neklinické údaje, ako aj názory vyjadrené skupinou nezávislých odborníkov.

Účinnosť liekov obsahujúcich levamizol v schválených indikáciách sa považuje za osvedčenú a v tomto postupe nebola spochybnená. Účinnosť sa predtým preukázala a počas tohto preskúmania sa nezistili žiadne nové údaje o účinnosti.

Leukoencefalopatia súvisiaca s levamizolom sa v zdravotníckej literatúre uznáva ako závažné a poškodzujúce ochorenie, ktoré si často vyžaduje zdĺhavú a náročnú diferenciálnu diagnostiku, čo môže oddialiť začatie vhodnej liečby a viesť k dlhodobému zotavovaniu alebo trvalým komplikáciám.

Z dostupných údajov vyplýva, že leukoencefalopatia vyvolaná levamizolom má idiosynkratickú povahu, t. j. nezávisí od dávky a môže sa vyskytnúť aj po jednej nízkej dávke. Čas do nástupu je zvyčajne do 2 až 8 týždňov, ale bola hlásená aj dlhšia latencia až do niekoľkých mesiacov, čo predstavuje výzvu aj pri monitorovaní rizika. Vo výraznom počte hlásení sa levamizol uvádzal ako jediný podozrivý liek a u pacientov nebola hlásená žiadna relevantná lekárska anamnéza.

Hoci udalosť leukoencefalopatie vo väčšine prípadov odznela, v niekoľkých prípadoch bol opísaný vážny klinický obraz, liečba a hospitalizácia sa predĺžili a pacienti sa zotavili až po niekoľkých mesiacoch až do jedného roka. Výbor PRAC poznamenal, že po uvedení na trh boli po použití levamizolu (neznáma indikácia) hlásené život ohrozujúce prípady pri jednorazovom podaní levamizolu v dávke maximálne 150 mg.

Najpravdepodobnejší mechanizmus leukoencefalopatie vyvolanej levamizolom sa považuje za imunitne sprostredkovaný proces. Táto hypotéza je podporená klinickými prejavmi a zisteniami z MRI, ako aj dokumentovaným zlepšením pozorovaným u pacientov liečených kortikosteroidmi a výmenou plazmy. Podporuje to aj skutočnosť, že sa nepreukázal vzťah medzi dávkou a odpoveďou a že sa môžu objaviť lézie niekoľko dní až týždňov po expozícii (Férrer a kol., 2025¹, Fominykh a kol., 2022²). Podľa literatúry dôkazy zo živočíšnych modelov neurotoxicity vyvolanej levamizolom tiež naznačujú, že liek vyvoláva škodlivú imunitnú odpoveď na neznámy antigén, ktorý vyvrcholí demyelinizáciou u predisponovaných jedincov, a nie priamo poškodzuje oligodendrocyty (Cortês L. a kol., 2022³).

Teda na základe všetkých preskúmaných a analyzovaných údajov zo skúseností po uvedení na trh a literatúry výbor PRAC usudzuje, že sa preukázala príčinná súvislosť medzi používaním levamizolu a leukoencefalopatiou. Túto skutočnosť podporujú viaceré prípady s pravdepodobnou časovou súvislosťou (vrátane dvoch dobre opísaných prípadov s pozitívnou rechallenge), niekoľko prípadov bez alternatívnej etiológie leukoencefalopatie a pravdepodobného mechanizmu, čo naznačuje imunitne sprostredkovanú reakciu (Fominykh a kol., 2022). Výbor PRAC usudzuje, že leukoencefalopatia po použití levamizolu bola dobre charakterizovaná a opísaná vrátane možného mechanizmu výskytu.

Keďže nebolo možné identifikovať žiadne rizikové faktory, vzťah k dávke ani klinický vzorec, výbor PRAC nemohol identifikovať žiadne opatrenia, ktoré by zdravotníckym pracovníkom umožnili identifikovať, ktorí pacienti liečení levamizolom by mohli byť vystavení riziku vzniku leukoencefalopatie. Je to v súlade so stanoviskom odborníkov zo skupiny SAG, ktorí dospeli k záveru, že nie je možné predpovedať, ktorí pacienti sú vystavení riziku leukoencefalopatie vyvolanej levamizolom. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že žiadne opatrenie zamerané na obmedzenie používania levamizolu by nebolo primerané, pretože by viedlo k zníženej expozícii, pacienti vystavení levamizolu by stále boli vystavení riziku leukoencefalopatie, ktorá sa považuje za závažnú, nepredvídateľnú a potenciálne život ohrozujúcu, najmä ak sa nelieči. Takisto vzhľadom na idiosynkratickú povahu a zriedkavosť leukoencefalopatie vyvolanej levamizolom výbor PRAC usúdil, že žiadne opatrenie zamerané na

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.

zvýšenie informovanosti zdravotníckych pracovníkov alebo pacientov o tomto riziku by nebolo účinné na zníženie rizika výskytu takejto udalosti v klinickej praxi. Odborníci zo skupiny SAG sa s týmito závermi stotožnili.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že riziko leukoencefalopatie, závažného a potenciálne život ohrozujúceho neurologického ochorenia, prevyšuje prínosy liekov obsahujúcich levamizol pri liečbe parazitárnych infekcií červami.

Výbor PRAC okrem toho nemohol identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich levamizol v definovanej populácii pacientov.

Výbor PRAC preto odporučil zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce levamizol.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže:

- výbor PRAC vzal na vedomie konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov o liekoch obsahujúcich levamizol,
- výbor PRAC preskúmal dostupné údaje týkajúce sa rizika leukoencefalopatie a demyelinizácie CNS súvisiace s používaním liekov obsahujúcich levamizol. Patria sem písomné odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, údaje z klinických skúšaní, spontánne hlásenia a literatúra, neklinické údaje, ako aj názory vyjadrené skupinou nezávislých odborníkov,
- na základe posúdených údajov výbor PRAC potvrdil príčinnú súvislosť medzi levamizolom a leukoencefalopatiou, závažným, dlhotrvajúcim, invalidizujúcim a potenciálne život ohrozujúcim neurologickým ochorením,
- výbor PRAC nemohol identifikovať rizikové faktory leukoencefalopatie vyvolanej levamizolom a poznamenal, že riziko je nepredvídateľné a vyskytuje sa aj po jednej dávke. Výbor PRAC preto nemohol identifikovať žiadne opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré by účinne znížili riziko leukoencefalopatie,
- výbor PRAC dospel k záveru, že riziká leukoencefalopatie prevyšujú prínos levamizolu pri liečbe črevných parazitárnych infekcií červami, ktoré sú vo väčšine prípadov miernej povahy,
- výbor PRAC okrem toho nemohol identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich levamizol v definovanej populácii pacientov.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich levamizol nie je priaznivý.

Výbor preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce levamizol.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordináčná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich levamizol nie je priaznivý.

Koordináčná skupina CMDh preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce levamizol.