

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Levamisol je sintetični derivat imidazotiazola, ki deluje kot hitro delujoč antihelmintik. Deluje tako, da z delovanjem na živčne ganglije v nekaj sekundah po stiku paralizira mišičevje helmintov. Helminti, ki ne morejo ohraniti svojega položaja, se izločijo z običajno peristaltiko, običajno v 24 urah po dajanju levamisola.

Zdravila, ki vsebujejo levamisol, so trenutno odobrena kot zdravila na recept v štirih državah članicah EU, tj. na Madžarskem, v Latviji, Litvi in Romuniji, za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo naslednje vrste črevesnih helmintov: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* in *Ancylostoma duodenale* (pri čemer se navedene vrste helmintov med posameznimi državami članicami EU razlikujejo). Okužbe s helminti so med najpogostejšimi okužbami na svetu, ki prizadenejo najrevnejše in bolj prikrajšane skupnosti s slabim dostopom do čiste vode, sanitarnih storitev in higiene na tropskih in subtropskih območjih, o največji razširjenosti pa poročajo iz podsaharske Afrike, Kitajske, Južne Amerike in Azije. Te okužbe so običajno blage in niso smrtno nevarne, klinična slika pa je odvisna od števila prisotnih črvov. Osebe z okužbami blage intenzivnosti (malo črvov) so običajno asimptomatske. Težje okužbe lahko povzročijo vrsto simptomov, od črevesnih simptomov (driska in bolečine v trebuhu), podhranjenosti, splošnega slabega počutja in oslabelosti do okrnjene rasti in telesnega razvoja.

V EU so zdravila, ki vsebujejo levamisol, na voljo v obliki tablet za peroralno uporabo z jakostjo 50 mg in 150 mg. Priporočeno odmerjanje pri odraslih je običajno ena tableta z jakostjo 150 mg. V državah članicah EU, v katerih je levamisol odobren za pediatrično uporabo, se priporoča enkratni odmerek 2,5 mg/kg telesne mase. Drugi standardni odmerek je treba dati v primerih hude okužbe s kavljastimi črvi (*Necator americanus* in *Ancylostoma duodenale*) ali v primeru, če okužba po enkratnem dajanju zdravila ne izzveni.

V okviru prvega postopka enkratne ocene redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) za učinkovino levamisol so bili ocenjeni resni primeri levkoencefalopatije po uporabi levamisola, od katerih se je eden končal s smrtjo. Levkoencefalopatijo so predhodno že prepoznali kot morebitno tveganje pri uporabi levamisola, v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo levamisol, pa je naveden splošni izraz „encefalopatija“. Kljub temu je odbor PRAC na podlagi dodatnih podatkov iz literature o tveganju za levkoencefalopatijo in spontanih poročil, ocenjenih v postopku PSUSA, zaključil, da je vzročna povezava med levamisolom in levkoencefalopatijo vsaj razumna možnost ter da je glede na resnost tveganja, njegovo dolgotrajno, izčrpavajočo in možno smrtno nevarno naravo ter odsotnost ugotovljenih dejavnikov tveganja potreben temeljit pregled vseh razpoložljivih podatkov, ki lahko vključuje posvetovanje z ustreznimi strokovnjaki.

Romunski nacionalni organ za zdravila in medicinske pripomočke (NAMMDR) je 28. avgusta 2025 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožil napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosil, naj oceni vpliv navedenih pomislov na razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo levamisol, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja odbora PRAC

Odbor PRAC je proučil vse razpoložljive podatke v zvezi z varnostnim pomislekom glede levkoencefalopatije, povezane z uporabo zdravil, ki vsebujejo levamisol. To je vključevalo odgovore, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, podatke iz kliničnih preskušanj, spontanega poročila in literature, predklinične podatke ter stališča skupine neodvisnih strokovnjakov.

Učinkovitost zdravil, ki vsebujejo levamisol, pri odobrenih indikacijah velja za dobro uveljavljeno in v tem postopku ni bila vprašljiva. Učinkovitost je bila predhodno dokazana, med tem pregledom pa niso bili pridobljeni nobeni novi podatki o učinkovitosti.

Levkoencefalopatija, povezana z levamizolom, je v medicinski literaturi priznana kot huda in nevarna bolezen, ki pogosto zahteva dolgotrajno in težavno diferencialno diagnostiko, kar lahko upočasni uvedbo ustreznega zdravljenja in privede do dolgotrajnega okrevanja ali trajnih zapletov.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je levkoencefalopatija, ki jo povzroča levamizol, idiosinkratična, tj. neodvisna od odmerka in se lahko pojavi tudi po majhnem enkratnem odmerku. Čas do pojava je običajno od dva do osem tednov, poročali pa so tudi o daljši, večmesečni latenci, kar prav tako predstavlja izziv pri spremljanju tveganja. V številnih poročilih so poročali o levamizolu kot edinem domnevem zdravilu, bolniki pa niso poročali o nobeni pomembni zdravstveni anamnezi.

Čeprav je levkoencefalopatija v večini primerov minila, je bila v več poročilih opisana resna klinična slika, zdravljenje in hospitalizacija sta bila dolgotrajna, bolniki pa so okrevali šele po več mesecih do enega leta. Odbor PRAC je ugotovil, da so v obdobju trženja po uporabi levamizola (pri neznani indikaciji) po enkratnem dajanju v odmerku največ 150 mg poročali o smrtno nevarnih primerih.

Najverjetnejši mehanizem pojava levkoencefalopatije, ki jo povzroča levamizol, naj bi bil imunsko pogojen proces. To hipotezo podpirajo klinične značilnosti in ugotovitve pri slikanju z magnetno resonanco ter dokumentirano izboljšanje, opaženo pri bolnikih, zdravljenih s kortikosteroidi in izmenjavo plazme. Hipoteza je dodatno podprta z dejstvom, da razmerje med odmerkom in odzivom ni bilo dokazano ter da se lahko lezije razvijejo po več dneh ali tednih po izpostavljenosti (Férrer et al., 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Glede na podatke iz literature dokazi iz živalskih modelov nevrotoksičnosti levamizola kažejo tudi, da zdravilo povzroči škodljiv imunski odziv na neznani antigen, ki pri predhodno izpostavljenih osebah privede do demielinizacije, in oligodendrocitom ne škoduje neposredno (Cortês L. et al., 2022³).

Odbor PRAC na podlagi vseh pregledanih in analiziranih podatkov iz obdobja trženja in literature torej meni, da je vzročna povezava med uporabo levamizola in levkoencefalopatijo dokazana. To je podprto z več primeri z verjetno časovno povezavo (vključno z dvema dobro opisanimi primeroma s ponovnim pojavom neželenega učinka po ponovnem začetku zdravljenja), več primeri brez alternativne etiologije za levkoencefalopatijo in verjetnim mehanizmom, ki vključuje imunsko pogojeno reakcijo (Fominykh et al., 2022). Odbor PRAC meni, da je levkoencefalopatija po uporabi levamizola dobro opredeljena in opisana, vključno z morebitnim mehanizmom pojavljanja.

Ker ni bilo mogoče prepoznati dejavnikov tveganja, povezave z odmerkom ali kliničnega vzorca, odbor PRAC ni mogel določiti nobenih ukrepov, ki bi zdravstvenim delavcem omogočili prepoznavanje bolnikov, zdravljenih z levamizolom, pri katerih bi lahko obstajalo tveganje za razvoj levkoencefalopatije. To je v skladu s stališčem strokovnjakov skupine SAG, ki so zaključili, da ni mogoče predvideti, pri katerih bolnikih obstaja tveganje za levkoencefalopatijo, ki jo povzroča levamizol. Odbor PRAC je zato zaključil, da noben ukrep za omejitev uporabe levamizola ne bi bil ustrezen, saj bi pri bolnikih, izpostavljenih levamizolu, tudi ob zmanjšani izpostavljenosti še vedno obstajalo tveganje za levkoencefalopatijo, ki velja za resno, nepredvidljivo in možno smrtno nevarno, zlasti če se ne zdravi. Podobno je odbor PRAC glede na idiosinkratično naravo in redkost levkoencefalopatije, ki jo povzroča levamizol, menil, da noben ukrep, namenjen povečanju ozaveščenosti zdravstvenih delavcev ali bolnikov o tem tveganju, ne bi bil učinkovit za zmanjšanje tveganja za pojav takega dogodka v klinični praksi. S temi zaključki so se strinjali tudi strokovnjaki skupine SAG.

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.

Glede na zgoraj navedeno je odbor PRAC zaključil, da je tveganje za levkoencefalopatijo, tj. resno in možno smrtno nevarno nevrološko bolezen, večje od koristi zdravil, ki vsebujejo levamizol, pri zdravljenju okužb s helminti.

Odbor PRAC poleg tega ni mogel določiti pogojev, s katerimi bi ob izpolnitvi pri določeni populaciji bolnikov dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo levamizol.

Zato je priporočil ukinitvev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo levamizol.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki izhaja iz farmakovigilancijskih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo levamizol;
- odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke v zvezi s tveganjem za levkoencefalopatijo in demielinizacijo osrednjega živčnega sistema, povezanim z uporabo zdravil, ki vsebujejo levamizol. To je vključevalo odgovore, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, podatke iz kliničnih preskušanj, spontanega poročila in literature, predklinične podatke ter stališča skupine neodvisnih strokovnjakov;
- odbor PRAC je na podlagi ocenjenih podatkov potrdil vzročno povezavo med levamizolom in levkoencefalopatijo, ki je resna, dolgotrajna, izčrpavajoča in možna smrtno nevarna nevrološka bolezen;
- odbor PRAC ni mogel prepoznati dejavnikov tveganja za levkoencefalopatijo, ki jo povzroča levamizol, in je ugotovil, da je tveganje nepredvidljivo in se pojavi tudi po enkratnem odmerku. Odbor zato ni mogel določiti nobenih ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bi učinkovito zmanjšali tveganje za levkoencefalopatijo;
- odbor PRAC je zaključil, da so tveganja za levkoencefalopatijo večja od koristi levamizola pri zdravljenju črevesnih okužb s helminti, ki so v večini primerov blage narave;
- odbor PRAC poleg tega ni mogel določiti pogojev, s katerimi bi ob izpolnitvi pri določeni populaciji bolnikov dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo levamizol.

Posledično odbor meni, da razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo levamizol, ni ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitvev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo levamizol.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s celotnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Posledično skupina CMDh meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo levamzol, ni ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo levamizol.