

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Levamisol är ett syntetiskt imidazotiazol-derivat som fungerar som ett snabbverkande antihelmintika (maskmedel). Levamisol förlamar maskens muskulatur inom några sekunder efter kontakt genom att verka på nematodens nervganglier. Då de inte förmår hålla sig kvar drivs maskarna ut genom de normala peristaltiska rörelserna, oftast inom 24 timmar efter administrering av levamisol.

Levamisol-innehållande läkemedel är för närvarande godkända som receptbelagda läkemedel i fyra EU-medlemsstater, Lettland, Litauen, Rumänien och Ungern, för behandling av infektioner orsakade av följande gastrointestinala maskarter: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* och *Ancylostoma duodenale* (där de förtecknade maskarterna varierar mellan EU:s medlemsstater). Maskinfektioner tillhör de vanligaste infektionerna i hela världen och drabbar de fattigaste och mer missgynnade befolkningsgrupperna med dålig tillgång till rent vatten, sanitet och hygien i tropiska och subtropiska områden. Den högsta prevalensen rapporteras i Afrika söder om Sahara, Kina, Sydamerika och Asien. Dessa infektioner är vanligtvis lindriga och inte livshotande, där de kliniska symtomen beror på antalet intestinala maskar. Personer med infektioner av lätt intensitet (fåtal maskar) är vanligtvis asymtomatiska. Kraftigare infektioner kan orsaka en rad olika symtom, från intestinala manifestationer (diarré och buksmärta), undernäring, allmän sjukdomskänsla och svaghet, till minskad tillväxt och fysisk utveckling.

I EU finns levamisol-innehållande läkemedel som tabletter för oral användning med styrkorna 50 mg och 150 mg. För vuxna är den rekommenderade dosen vanligtvis en enstaka tablett på 150 mg. I EU:s medlemsstater där levamisol är godkänt för pediatrik användning rekommenderas en engångsdos på 2,5 mg/kg kroppsvikt. En andra standarddos ska ges vid fall av svår hakmaskinfektion (*Necator americanus* och *Ancylostoma duodenale*) eller om infektionen inte avhjälps efter en enstaka administrering.

Allvarliga fall av leukoencefalopati bedömdes efter användning av levamisol, varav ett hade dödlig utgång, som en del av den första periodiska säkerhetsrapportens förfarande för en enda bedömning (PSUSA) (PSUSA/00001845/202501) avseende den aktiva substansen levamisol. Leukoencefalopati hade redan identifierats som en potentiell risk med levamisol, och det allmänna begreppet "encefalopati" återges i produktinformationen till levamisol-innehållande läkemedel. På grundval av ytterligare data från litteraturen om risken för leukoencefalopati och spontana rapporter som bedömdes i PSUSA-förfarandet drog PRAC dock slutsatsen att ett orsakssamband mellan levamisol och leukoencefalopati åtminstone var en rimlig möjlighet och att den allvarliga risken, dess långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt livshotande karaktär, samt avsaknaden av identifierade riskfaktorer, innebär att en grundlig granskning av alla tillgängliga data, vilket kan innebära samråd med relevanta experter, var motiverat.

Den 28 augusti 2025 inledde Rumäniens nationella myndighet för läkemedel och medicintekniska produkter (NAMMDR) ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata och uppmanade PRAC att bedöma de ovannämnda farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för levamisol-innehållande läkemedel och att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC beaktade alla tillgängliga data i samband med säkerhetsfarhågan för leukoencefalopati i samband med användningen av levamisol-innehållande produkter. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen, data från kliniska prövningar, från spontan rapportering och från litteraturen, icke-kliniska data samt de synpunkter som uttryckts av en grupp oberoende experter.

Effekten av levamisol-innehållande läkemedel vid de godkända indikationerna anses vara väl fastställd och ifrågasattes inte under detta förfarande. Effekt har tidigare påvisats och inga nya effektdata identifierades under denna granskning.

I den medicinska litteraturen erkänns levamisol-associerad leukoencefalopati som en allvarlig och funktionsnedsättande sjukdom som ofta kräver lång och svår differentialdiagnostik, vilket kan försena inledandet av lämplig behandling och leda till fördröjd återhämtning eller bestående komplikationer.

Tillgängliga data visar att levamisol-inducerad leukoencefalopati har en idiosynkratisk karaktär, dvs. den är inte dosberoende och kan förekomma även efter en låg engångsdos. Debuten sker vanligtvis inom 2–8 veckor, men en längre latenstid på upp till flera månader har rapporterats, vilket också innebär en utmaning vid övervakning av risken. I ett betydande antal rapporter rapporterades levamisol som den enda misstänkta produkten och patienterna hade ingen relevant sjukdomshistoria.

Även om leukoencefalopatin upphörde i de flesta av fallen har en allvarlig klinisk bild beskrivits i flera rapporter, med förlängd behandling och sjukhusvistelse, där patienterna återhämtade sig först efter flera månader till upp till ett år. PRAC noterade att livshotande fall har rapporterats efter godkännande för försäljning efter användning av levamisol (okänd indikation) efter en enstaka administrering av levamisol vid en maximal dos av 150 mg.

Den mest sannolika mekanismen för levamisol-inducerad leukoencefalopati anses vara en immunmedierad process. Denna hypotes stöds av kliniska egenskaper och MRT-resultat samt av den dokumenterade förbättring som observerats hos patienter som behandlats med kortikosteroider och plasmabyte. Detta stöds ytterligare av avsaknaden av ett påvisat dos-responssamband och att lesioner kan utvecklas flera dagar till veckor efter exponeringen (Férrer et al, 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Enligt litteraturen tyder också belägg från djurmodeller av levamisol-neurotoxicitet på att läkemedlet utlöser ett skadligt immunsvär på ett okänt antigen, vilket kulminerar i demyelinering hos predisponerade försökspersoner, snarare än i direkt skada på oligodendrocyter (Cortês L. et al. 2022³).

Sammanfattningsvis och utifrån alla data som granskats och analyserats från erfarenhet efter godkännande för försäljning och litteraturen, anser PRAC att ett orsakssamband har fastställts mellan användning av levamisol och leukoencefalopati. Detta stöds av flera fall med ett troligt tidsmässigt samband (däribland två väl beskrivna fall med positiv återinsättning), flera fall utan alternativa etiologier för leukoencefalopati och en trolig mekanism som tyder på en immunmedierad reaktion (Fominykh et al, 2022). PRAC anser att leukoencefalopati efter användning av levamisol har karakteriserats och beskrivits väl, inräknat en möjlig mekanism för förekomsten.

Eftersom inga riskfaktorer, dossamband eller kliniska mönster kunde identifieras kunde PRAC inte identifiera några åtgärder som skulle göra det möjligt för hälso- och sjukvårdspersonal att identifiera vilka av de patienter som behandlas med levamisol som kunde riskera att utveckla leukoencefalopati. Detta överensstämmer med ställningstagandet från den vetenskapliga rådgivande gruppens experter som fann att det inte var möjligt att förutse vilka patienter som löper risk för levamisol-inducerad leukoencefalopati. PRAC drog därför slutsatsen att alla åtgärder för att begränsa användningen av levamisol skulle vara otillräckliga. Om de skulle leda till en minskad exponering, skulle nämligen patienter som exponeras för levamisol fortfarande löpa risk för leukoencefalopati, som betraktas som allvarlig, oförutsägbar och potentiellt livshotande, särskilt om den lämnas obehandlad. Med tanke på den levamisol-inducerade leukoencefalopatins idiosynkratiska och sällsynta karaktär fann PRAC att alla

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.

åtgärder som syftar till att öka hälso- och sjukvårdspersonalens eller patienternas medvetenhet om denna risk inte effektivt skulle kunna minska risken för att en sådan händelse inträffar i klinisk praxis. Dessa slutsatser delades av experterna i den vetenskapliga rådgivande gruppen.

Med tanke på det ovannämnda drog PRAC slutsatsen att risken för leukoencefalopati, som är en allvarlig och potentiellt livshotande neurologisk sjukdom, överväger nyttan med levamisol-innehållande läkemedel vid behandling av maskinfektioner.

PRAC kunde inte heller identifiera några villkor som, om de uppfylls, skulle leda till ett påvisat positivt nytta-riskförhållande för levamisol-innehållande läkemedel i en definierad patientpopulation.

PRAC rekommenderade därför återkallande av godkännandena för försäljning av levamisol-innehållande läkemedel.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata om levamisol-innehållande läkemedel.
- PRAC har granskat de tillgängliga uppgifterna vad gäller risken för leukoencefalopati och CNS-demyelinisering i samband med användningen av levamisol-innehållande läkemedel. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen, data från kliniska prövningar, från spontan rapportering och litteraturen, icke-kliniska data samt de synpunkter som uttryckts av en grupp oberoende experter.
- På grundval av de bedömda uppgifterna bekräftade PRAC ett orsakssamband mellan levamisol och leukoencefalopati, som är en allvarlig, långvarig, funktionsnedsättande och potentiellt livshotande neurologisk sjukdom.
- PRAC kunde inte identifiera några riskfaktorer för levamisol-inducerad leukoencefalopati och noterade att risken var oförutsägbar, även efter en engångsdos. PRAC kunde därför inte identifiera några åtgärder för riskminimering som effektivt skulle minska risken för leukoencefalopati.
- PRAC drog slutsatsen att riskerna för leukoencefalopati är större än nyttan med levamisol vid behandling av intestinala maskinfektioner, som i de flesta fall är av lindrig karaktär.
- PRAC kunde inte heller identifiera några villkor som, om de uppfylls, skulle leda till ett påvisat positivt nytta-riskförhållande för levamisol-innehållande läkemedel i en definierad patientpopulation.

Som en följd av detta anser kommittén att nytta-riskförhållandet för levamisol-innehållande produkter inte längre är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandena för försäljning av levamisol-innehållande läkemedel återkallas.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendationen.

Övergripande slutsats

Som en följd av detta anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för levamisol-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CMD(h) att godkännandena för försäljning för levamisol-innehållande läkemedel bör återkallas.