

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Levamisool on sünteetiline imidasotiasooli derivaat, mis toimib kiire toimega antihelminetikumina. Levamisool toimib, halvates helminti lihaskonna mõne sekundi jooksul pärast kokkupuudet, mõjutades nematoodi närviganglionit. Helmintid, kes ei suuda oma asendit hoida, tõrjutakse tavaliselt 24 tunni jooksul pärast levamisooli manustamist loomuliku peristaltilise liikumise abil välja.

Levamisooli sisaldavad ravimid on praegu retseptiravimitena heaks kiidetud neljas ELi liikmesriigis – Ungaris, Lätis, Leedus ja Rumeenias – järgmiste seedetrakti helmintide põhjustatud nakkuste raviks: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* ja *Ancylostoma duodenale* (loetletud helmintide liigid erinevad ELi liikmesriigiti). Helmintoosid kuuluvad kõige levinumate nakkuste hulka kogu maailmas, mis mõjutavad kõige vaesemaid ja mahajäänuid kogukondi, kellel on halb juurdepääs puhtale veele, kanalisatsioonile ja hügieenile troopilistes ja subtroopilistes piirkondades; kõige suuremat levimust on täheldatud Saharataguses Aafrikas, Hiinas, Lõuna-Ameerikas ja Aasias. Need nakkused on tavaliselt kerged ega ole eluohtlikud ning nende kliinilised tunnused olenevad organismis olevate usside arvust. Vähesel intensiivsusega nakkusega (vähe usse) inimesed on tavaliselt sümptomivabad. Raskemad infektsioonid võivad põhjustada mitmesuguseid sümptomeid alates soolestiku ilmingutest (kõhulahtisus ja kõhuvalu), alatoitumusest, üldisest halvast enesetundest ja nõrkusest kuni kasvu- ja füüsilise arengu häireteni.

ELis turustatakse levamisooli sisaldavaid ravimeid suukaudsete tablettidena tugevusega 50 mg ja 150 mg. Täiskasvanutel on soovitatav annus tavaliselt üks 150 mg tablett. ELi liikmesriikides, kus levamisool on heaks kiidetud kasutamiseks lastel, on soovitatav ühekordne annus 2,5 mg kehamassi kg kohta. Raske kidausside (*Necator americanus* ja *Ancylostoma duodenale*) infektsiooni korral või kui infektsioon ei lahene pärast ühekordset annust, tuleb manustada teine standardannus.

Toimeaine levamisooli esimese perioodilise ohutusaruande üksiku hindamise menetluse (PSUSA/00001845/202501) raames hinnati leukoentsefalopaatia raskeid juhtumeid pärast levamisooli kasutamist, millest üks põhjustas surma. Levamisooli puhul oli leukoentsefalopaatia juba varem tuvastatud potentsiaalse riskina ja levamisooli sisaldavate ravimite ravimiteabes kajastub üldmõiste „entsefalopaatia“. Tuginedes kirjandusest pärit täiendavatele andmetele leukoentsefalopaatia riski kohta ja spontaansetele aruannetele, mida hinnati perioodilise ohutusaruande üksiku hindamise menetluses, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee siiski, et põhjuslik seos levamisooli ja leukoentsefalopaatia vahel on vähemalt mõistlik võimalus ning et arvestades riski tõsidust, selle pikaajalist, invaliidistavat ja potentsiaalselt eluohtlikku olemust ning tuvastatud riskitegurite puudumist, on põhjendatud kõigi kättesaadavate andmete põhjalik läbivaatamine, mis võib hõlmata konsulteerimist asjaomaste ekspertidega.

Rumeenia riiklik ravimite ja meditsiiniseadmete amet (NAMMDR) algatas 28. augustil 2025 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase suunamise ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju levamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki kättesaadavaid andmeid levamisooli sisaldavate ravimite kasutamisega seotud leukoentsefalopaatia ohutusprobleemi kohta. See hõlmas müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid, kliiniliste uuringute, spontaansete teadete ja kirjanduse andmeid, mittekliinilisi andmeid ning sõltumatute ekspertide rühma väljendatud seisukohti.

Levamisooli sisaldavate ravimite efektiivsust heakskiidetud näidustustel peetakse hästi tõendatuks ja seda ei seatud menetluses kahtluse alla. Efektiivsus on varem tõendatud ja käesoleva läbivaatamise käigus ei tuvastatud uusi efektiivsusandmeid.

Levamisooliga seotud leukoentsefalopaatia on meditsiinikirjanduses tunnustatud raskeks ja kahjustavaks haiguseks, mis nõuab sageli aeganõudvat ja keerulist diferentsiaaldiagnostikat, mis võib aeglustada asjakohase ravi alustamist ja põhjustada kauakestvat taastumist või püsivaid tüsistusi.

Olemasolevad andmed näitavad, et levamisooli põhjustatud leukoentsefalopaatia on idiosünkraatiline, st see ei sõltu annusest ja võib tekkida isegi pärast ühekordset väikest annust. Avaldumisaeg on tavaliselt 2–8 nädalat, kuid teatatud on pikemast, kuni mitme kuu pikkusest latentsusajast, mis raskendab ka riski jälgimist. Paljudes teadetes teatati levamisoolist kui ainsast kahtlustatavast ravimist ja patsientidel ei esinenud ühtegi asjakohast haiguslugu.

Kuigi leukoentsefalopaatia juhtum lahenes enamikul juhtudel, kirjeldati mitmes teates rasket kliinilist pilti, ravi ja haiglaravi pikendati ning patsiendid paranesid alles mitme kuu kuni aasta pärast. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et turustamisjärgselt on teatatud eluohtlikest juhtudest pärast levamisooli kasutamist (teadmata näidustus) levamisooli ühekordsel manustamisel annuses kuni 150 mg.

Levamisooli põhjustatud leukoentsefalopaatia kõige usutavamaks mehhanismiks peetakse immuunvahendatud protsessi. Seda hüpoteesi toetavad kliinilised tunnused ja MRT-uuringu tulemused ning kortikosteroidide ja plasmavahetusega ravitud patsientidel täheldatud dokumenteeritud paranemine. Seda toetab ka asjaolu, et annuse ja reaktsiooni vahelist seost ei ole tõendatud ning kahjustused võivad tekkida mõni päev kuni mõni nädal pärast kokkupuudet (Férrer et. al, 2025¹, Fominykh et. al 2022²). Kirjanduse kohaselt viitavad levamisooli neurotoksilisuse kohta loomudelitest saadud tõendid ka sellele, et ravim põhjustab kahjulikku immuunvastust tundmatule antigeenile, mis eelsoodumusega isikul kulmineerub demüeliniseerumisega, mitte ei kahjusta otseselt oligodendrotsüüte (Cortês L. et. al, 2022³).

Kokkuvõttes on ravimiohutuse riskihindamise komitee kõigi läbivaadatud ja analüüsitud turustamisjärgsete kogemuste ja kirjanduse andmete põhjal arvamusele, et levamisooli kasutamise ja leukoentsefalopaatia põhjuslik seos on tõestatud. Seda toetavad mitmed usutava ajalise seosega juhtumid (sh kaks hästi kirjeldatud juhtu, kus nähud taastekkisid), mitu juhtu, kus puuduvad alternatiivsed etioloogiad leukoentsefalopaatia jaoks ja usutav mehhanism, mis viitab immuunvahendatud reaktsioonile (Fominykh jt, 2022). Ravimiohutuse riskihindamise komitee leiab, et levamisooli kasutamisele järgnev leukoentsefalopaatia on hästi iseloomustatud ja kirjeldatud, sealhulgas selle tekkimise võimalik mehhanism.

Et riskitegureid, annuse suhet ja kliinilist mustrit ei tuvastatud, ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee kindlaks teha ühtegi meetet, mis võimaldaks tervishoiutöötajatel kindlaks teha, millistel levamisooliga ravitud patsientidel võib tekkida leukoentsefalopaatia risk. See on koosõlas teadusnõuanderühma ekspertide seisukohaga, kes järeldasid, et ei ole võimalik prognoosida, millistel patsientidel on levamisooli põhjustatud leukoentsefalopaatia risk. Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mis tahes meede, mille eesmärk on piirata levamisooli kasutamist, ei ole asjakohane, sest kui see vähendaks kokkupuudet, oleks levamisooliga kokku puutuvatel patsientidel endiselt leukoentsefalopaatia risk, mida peetakse tõsiseks, prognoosimatuks ja potentsiaalselt

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.

eluohtlikuks, eriti ravimata jätmise korral. Samuti leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et arvestades levamisooli põhjustatud leukoentsefalopaatia idiosünkraatilist olemust ja haruldust, ei ole ükski meede, mille eesmärk on suurendada tervishoiutöötajate või patsientide teadlikkust sellest riskist, tõhus, et vähendada sellise juhtumi esinemise riski kliinilises praktikas. Nende järeldusteni jõudsid ka teadusnõuanderühma eksperdid.

Eeltoodu põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et leukoentsefalopaatia (raske ja potentsiaalselt eluohtlik neuroloogiline haigus) risk ületab levamisooli sisaldavate ravimite kasulikkust helmintooside ravis.

Lisaks ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada tingimusi, mille korral oleks levamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe määratletud patsiendipopulatsioonis positiivne.

Seega soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee levamisooli sisaldavate ravimite müügiload tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades järgmist:

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis tulenes levamisooli sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmetest.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi olemasolevad andmed levamisooli sisaldavate ravimite kasutamisega seotud leukoentsefalopaatia ja kesknärvisüsteemi demüelineerumise riski kohta. See hõlmas müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid, kliiniliste uuringute, spontaansete teadete ja kirjanduse andmeid, mittekliinilisi andmeid ning sõltumatute ekspertide rühma väljendatud seisukohti.
- Hinnatud andmete põhjal kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjusliku seose levamisooli ja leukoentsefalopaatia vahel, mis on raske, pikaajaline, invaliidistav ja potentsiaalselt eluohtlik neuroloogiline haigus.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud tuvastada levamisooli põhjustatud leukoentsefalopaatia riskitegureid ning märkis, et risk on prognoosimatu isegi pärast üksikut annust. Seetõttu ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada riskivähendamise meetmeid, mis tõhusalt vähendaksid leukoentsefalopaatia riski.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et leukoentsefalopaatia riskid ületavad levamisooli kasulikkuse helmintide põhjustatud soolenakkuste ravis, mis on enamikul juhtudel kerged.
- Lisaks ei suutnud ravimiohutuse riskihindamise komitee tuvastada tingimusi, mille korral oleks levamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe määratletud patsiendipopulatsioonis positiivne.

Sellest tulenevalt leiab komitee, et levamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seepärast soovib komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel tühistada levamisooli sisaldavate ravimite müügiload.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldjäreldus

Sellest tulenevalt leiab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm, et levamisooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm levamisooli sisaldavate ravimite müügiloa direktiivi 2001/83/EC artikli 116 alusel tühistada.