

II priedas
Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Levamisolis yra sintetinis imidazotiazolio darinys, kuris veikia kaip greito poveikio antihelminitikas. Veikdamas nematodų nervų mazgus, per kelias sekundes nuo sąlyčio levamisolis suparalyžiuoja helmintų raumenyną. Negalėdami išsilaikyti toje pačioje vietoje, esant normaliai peristaltikai, helmintai pašalinami iš organizmo, paprastai per 24 val. nuo levamisolio suvartojimo.

Šiuo metu vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra levamisolio, įregistruoti kaip receptiniai vaistai keturiose ES valstybėse narėse – Vengrijoje, Latvijoje, Lietuvoje ir Rumunijoje – pagal toliau nurodytų rūšių virškinamojo trakto helmintų sukeliamų infekcijų (helmintozių) gydymo indikaciją: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* ir *Ancylostoma duodenale* (ES valstybėse narėse į sąrašą įtrauktos skirtingos helmintų rūšys). Helmintozės yra tarp labiausiai pasaulyje paplitusių infekcijų, kuriomis serga tropinio ir subtropinio klimato juostų vietovėse gyvenančių skurdžiausių ir didesnę nepriteklių patiriančių bendruomenių nariai, kuriems neužtikrinamas švaraus vandens, sanitarijos paslaugų ir higienos priemonių prieinamumas, o didžiausias tokių infekcijų paplitimas nustatomas Užsachario Afrikoje, Kinijoje, Pietų Amerikoje ir Azijoje. Šios infekcijos paprastai būna lengvos ir gyvybei nepavojingos formos, o jų klinikiniai požymiai priklauso nuo organizme esančio kirmėlių kiekio. Paprastai žmonėms, sergantiems nedidelio intensyvumo infekcija (kai organizme nedaug kirmėlių), nepasireiškia jokie simptomai. Sunkesnių formų infekcijos gali sukelti įvairius simptomus – nuo žarnyno reiškinių (viduriavimo ir pilvo skausmo), mitybos nepakankamumo, bendro negalavimo ir silpnumo iki sutrikusio augimo ir fizinio vystymosi.

Europos Sąjungoje vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra levamisolio, tiekiami 50 mg ir 150 mg stiprumo geriamųjų tablečių forma. Paprastai suaugusiems rekomenduojamas dozavimas – viena 150 mg tabletė. ES valstybėse narėse, kuriose levamisolis yra patvirtintas pagal vaikų gydymo indikaciją, rekomenduojama viena 2,5 mg/kg kūno svorio dozė. Sunkios nematodų (*Necator americanus* ir *Ancylostoma duodenale*) infekcijos atvejais arba kai infekcijos nepavyksta išgydyti viena vaisto doze, pacientams turėtų būti skiriama antra standartinė dozė.

Vykdamas pirmą veikliosios medžiagos levamisolio periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą (PSUR) bendro vertinimo (PSUSA) procedūrą (PSUSA/00001845/202501), buvo vertinami rimti pavartojus levamisolio nustatyti leukoencefalopatijos atvejai, iš kurių vienu atveju pacientas mirė. Leukoencefalopatija jau buvo nustatyta kaip galima levamisolio keliamo rizika, ir bendrasis terminas „encefalopatija“ yra įtrauktas į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamisolio, informacinius dokumentus. Vis dėlto, remdamasis papildomais moksliniuose straipsniuose pateiktais duomenimis apie leukoencefalopatijos riziką ir spontaniais pranešimais, kurie buvo vertinami PSUSA procedūros metu, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) priėjo prie išvados, kad priežastinis levamisolio vartojimo ryšys su leukoencefalopatija yra bent pagrįstai galimas ir kad, atsižvelgiant į keliamos rizikos sunkumą, ilgalaikį, sekinantį jos pobūdį ir galimą pavojų gyvybei ir į tai, kad nėra nustatytų atitinkamų rizikos veiksnių, būtų pagrįsta atlikti išsamią visų turimų duomenų peržiūrą ir, be kita ko, esant poreikiui, pasikonsultuoti su atitinkamais ekspertais.

2025 m. rugpjūčio 28 d. Rumunijos nacionalinė vaistų ir medicinos priemonių institucija (NAMMDR), atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė PRAC įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamisolio, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

PRAC apsvaustė visus turimus duomenis, susijusius su susirūpinimą keliančiu saugumo klausimu dėl leukoencefalopatijos rizikos vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra levamizolio. Be kita ko, buvo apsvaustyti registruotojų raštu pateikti atsakymai, klinikinių tyrimų ir spontaniniuose pranešimuose bei moksliniuose straipsniuose pateikti duomenys, taip pat neklinikiniai duomenys ir nepriklausomų ekspertų grupės pateiktos nuomonės.

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, veiksmingumas vartojant juos pagal patvirtintas indikacijas laikomas įrodytu, ir šis klausimas nebuvo sprendžiamas šios procedūros metu. Veiksmingumas buvo įrodytas anksčiau, ir šios peržiūros procedūros metu nebuvo nustatyta jokių naujų veiksmingumo duomenų.

Moksliniuose straipsniuose su levamizoliu siejama leukoencefalopatija pripažįstama kaip sunki ir negalia sukianti liga, kuriai reikalinga ilgai trunkanti ir sudėtinga diferencinė diagnostika, dėl kurios gali būti vėluojama laiku pradėti atitinkamą gydymą ir pacientui gali prireikti daugiau laiko pasveikti arba jam gali išsivystyti ilgalaikės komplikacijos.

Turimi duomenys rodo, kad levamizolio sukeliamą leukoencefalopatiją yra išskirtinio pobūdžio, t. y. ji nepriklauso nuo dozės ir gali išsivystyti net ir po vienos mažos dozės. Paprastai šis sutrikimas pasireiškia per 2–8 savaites, bet gauta pranešimų ir apie ilgesnį (iki kelių mėnesių trukmės) latentinį laikotarpį, dėl to vykdyti pacientų stebėseną dėl šios rizikos taip pat sudėtinga. Daugelyje pranešimų levamizolis buvo nurodytas kaip vienintelis įtariamas vaistinis preparatas, o pacientų ligos istorijoje nebuvo užregistruota jokių tiesiogiai susijusių sveikatos sutrikimų.

Nors daugeliu atvejų leukoencefalopatija buvo išgydyta, keliuose pranešimuose buvo aprašyta rimta pacientų klinikinė būklė, ilgai tęstas gydymas ir hospitalizacija ir nurodyta, kad pacientai pasveiko tik po kelių mėnesių ar net vieno metų. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad apie gyvybei pavojingus atvejus buvo pranešta po vaisto pateikimo rinkai; jie buvo nustatyti pavartojus vieną levamizolio dozę – ne daugiau kaip 150 mg (pagal nežinomą indikaciją).

Labiausiai tikėtinas levamizolio sukeliamos leukoencefalopatijos mechanizmas – imuninės sistemos sukeliamas procesas. Šią hipotezę patvirtina klinikiniai požymiai ir MRT rezultatai, taip pat dokumentais patvirtintas kortikosteroidais ir plazmafereze gydytų pacientų būklės pagerėjimas. Šią hipotezę taip pat patvirtina tai, kad nebuvo nustatyta ryšio tarp dozės ir atsako ir tai, kad pažeidimai gali išsivystyti praėjus kelioms dienoms ar savaitėms po vaisto pavartojimo (Férrer *et al.*, 2025¹, Fominykh *et al.*, 2022²). Remiantis moksliniais straipsniais, atliekant tyrimus su gyvūnų modeliais nustatyti levamizolio neurotoksiškumo duomenys taip pat leidžia manyti, kad šis vaistas sukelia žalingą imuninį atsaką į nežinomą antigeną, kuriam pasiekus aukščiausią tašką prasideda demielinizacija atitinkamos predispozicijos pacientų organizme, o ne tiesiogiai pažeidžia oligodendrocitus (Cortês L. *et al.*, 2022³).

Taigi, remdamasis visais peržiūretais ir išanalizuotais po vaisto pateikimo rinkai gautais duomenimis ir moksliniais straipsniais, PRAC laikosi nuomonės, kad priežastinis levamizolio vartojimo ryšys su leukoencefalopatija yra įrodytas. Tokią išvadą patvirtina keli atvejai, kai vaisto vartojimo ir šio šalutinio poveikio ryšys laiko požiūriu buvo tikėtinas (įskaitant du išsamiai aprašytus atvejus, kai jis pasireiškė po pakartotinės provokacijos), keli atvejai, kai nebuvo nustatyta kitų galimų leukoencefalopatijos priežasčių, ir tikėtinas imuninę reakciją lėmęs mechanizmas (Fominykh *et al.*, 2022). PRAC laikosi

¹ Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedrosa 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, Pedrosa 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.

nuomonės, kad leukoencefalopatijos pavartojus levamizolio atvejai yra išsamiai ištirti ir aprašyti, įskaitant galimą šio sutrikimo pasireiškimo mechanizmą.

Kadangi nepavyko nustatyti jokių rizikos veiksnių, ryšio su vaisto dozėmis ir klinikinių dėsningumų, PRAC negalėjo nustatyti priemonių, kurias taikydami sveikatos priežiūros specialistai galėtų nustatyti, kuriems levamizoliu gydomiems pacientams gali kilti leukoencefalopatijos rizika. Tai atitinka mokslinių konsultacijų grupės ekspertų nuomonę, kad neįmanoma numatyti, kuriems pacientams kyla levamizolio sukeltos leukoencefalopatijos rizika. Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad bet kokia priemonė, kuria būtų siekiama apriboti levamizolio vartojimą, nebūtų pakankama, nes, net jeigu šį vaistą vartotų mažiau pacientų, levamizolį vartojantiems pacientams vis tiek kiltų leukoencefalopatijos, kuri laikoma rimta, nenusipėjama ir gyvybei galimai pavojinga liga, rizika, ypač jei jiems nebūtų taikomas atitinkamas gydymas. Be to, atsižvelgdamas į levamizolio sukeltos leukoencefalopatijos išskirtinį pobūdį ir retumą, PRAC laikėsi nuomonės, kad bet kokia priemonė, kuria būtų siekiama didinti sveikatos priežiūros specialistų ar pacientų informuotumą apie šią riziką, nebūtų veiksminga siekiant sumažinti tokio reiškinio riziką klinikinėje praktikoje. Mokslinių konsultacijų grupės ekspertai pritarė šioms išvadoms.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad leukoencefalopatijos – rimtos ir galimai gyvybei pavojingos neurologinės ligos – rizika yra didesnė už vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, naudą gydant helmintozes.

Be to, PRAC negalėjo nustatyti sąlygų, kurias įvykdžius būtų įrodytas teigiamas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, naudos ir rizikos santykis apibrėžtoje pacientų populiacijoje.

Dėl šių priežasčių PRAC rekomendavo panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri buvo pradėta remiantis farmakologinio budrumo duomenimis apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra levamizolio;
- PRAC peržiūrėjo turimus duomenis, susijusius su leukoencefalopatijos ir CNS demielinizacijos rizika vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra levamizolio, įskaitant registruotojų raštu pateiktus atsakymus, taip pat klinikinių tyrimų ir spontaniniuose pranešimuose bei moksliniuose straipsniuose pateiktus duomenis, neklinikinius duomenis ir nepriklausomų ekspertų grupės pateiktas nuomones;
- remdamasis įvertintais duomenimis, PRAC patvirtino levamizolio vartojimo priežastinį ryšį su leukoencefalopatija – rimta, ilgalaikė, sekinančia ir galimai gyvybei pavojinga neurologinė liga;
- PRAC negalėjo nustatyti levamizolio sukeltos leukoencefalopatijos rizikos veiksnių ir pažymėjo, kad ši rizika yra nenusipėjama ir pasireiškia pavartojus vos vieną dozę. Todėl PRAC nepavyko nustatyti jokių rizikos mažinimo priemonių, kuriomis būtų galima veiksmingai sumažinti leukoencefalopatijos riziką;
- PRAC priėjo prie išvados, kad leukoencefalopatijos rizika yra didesnė už levamizolio naudą gydant žarnyno helmintozes, kurios daugeliu atvejų yra lengvos formos;
- be to, PRAC negalėjo nustatyti sąlygų, kurias įvykdžius būtų įrodytas teigiamas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, naudos ir rizikos santykis apibrėžtoje pacientų populiacijoje;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, registracijos pažymėjimus.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Taigi, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CMD(h) rekomenduoja panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levamizolio, registracijos pažymėjimus.