

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Levamisols ir sintētisks imidazotiazola atvasinājums, kas darbojas kā ātras iedarbības prettārpu līdzeklis. Levamisols darbojas, paralizējot parazīta muskulatūru dažu sekunžu laikā pēc saskares, iedarbojoties uz nematožu nervu ganglijiem. Parazīti nespēj saglabāt savu pozīciju, un tos izspiež normāla peristaltiska kustība, parasti 24 stundu laikā pēc levamisola lietošanas.

Levamisolu saturošas zāles pašlaik ir reģistrētas kā recepšu zāles četrās ES dalībvalstīs – Ungārijā, Latvijā, Lietuvā un Rumānijā šādu kuņģa un zarnu trakta parazītu sugu izraisītu invāziju ārstēšanai: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* un *Ancylostoma duodenale* (uzskaitītās parazītu sugas dažādās ES dalībvalstīs atšķiras). Parazītu invāzijas ir vienas no pasaulē visbiežāk sastopamajām infekcijām, kas skar nabadzīgākās un vismazāk nodrošinātās sabiedrības tropu un subtropu reģionos, kurām ir ierobežota piekļuve tīram ūdenim, sanitārajām iekārtām un higiēnai. Par visaugstāko izplatības līmeni tiek ziņots Subsahāras Āfrikā, Ķīnā, Dienvidamerikā un Āzijā. Šīs infekcijas parasti ir vieglas un nav dzīvībai bīstamas, un to klīniskā aina ir atkarīga no tārpju skaita. Cilvēkiem ar vieglas intensitātes infekcijām (maz tārpju) parasti nav simptomu. Smagākas infekcijas var izraisīt dažādus simptomus, sākot no zarnu izpausmēm (caurejas un sāpēm vēderā), nepietiekamas pārtikas uzņemšanas, vispārēja savārguma un vājuma līdz augšanas un fiziskās attīstības traucējumiem.

Eiropas Savienībā levamisolu saturošas zāles ir pieejamas iekšķīgi lietojamu tablešu veidā ar stiprumu 50 mg un 150 mg. Lietojot pieaugušajiem, ieteicamā deva parasti ir viena 150 mg tablete. ES dalībvalstīs, kurās levamisols ir reģistrēts lietošanai bērniem, tiek ieteikta viena deva 2,5 mg/kg ķermeņa masas. Otra standartdeva ir jāievada smagas āktārpu (*Necator americanus* un *Ancylostoma duodenale*) infekcijas gadījumā vai ja infekcija nav izārstēta pēc vienas lietošanas reizes.

Pirmajā periodiski atjaunināmā drošuma ziņojuma (PADZ) vienotā novērtējuma (PSUSA) procedūrā (PSUSA/00001845/202501) attiecībā uz aktīvo vielu levamisolu tika novērtēti nopietni leikoencefalopātijas gadījumi pēc levamisola lietošanas, no kuriem viens beidzās ar nāvi. Leikoencefalopātija jau ir identificēta kā iespējams risks saistībā ar levamisola lietošanu, un levamisolu saturošu zāļu informācijā ir atspoguļots vispārējais termins "encefalopātija". Tomēr, pamatojoties uz papildu datiem no zinātniskajām publikācijām par leikoencefalopātijas risku un uz spontāniem ziņojumiem, kas novērtēti PSUSA procedūrā, PRAC secināja, ka cēloņsakarība starp levamisolu un leikoencefalopātiju ir vismaz pamatoti iespējama un ka, ņemot vērā riska smagumu, ilgstošo, invalidizējošo un potenciāli dzīvībai bīstamo raksturu, kā arī identificētu riska faktoru neesamību, bija nepieciešama visu pieejamo datu rūpīga pārskatīšana, kas var ietvert konsultācijas ar attiecīgajiem ekspertiem.

Rumānijas Zāļu un medicīnisko ierīču valsts iestāde (NAMMDR) 2025. gada 28. augustā ierosināja pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un lūdza PRAC novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz levamisolu saturošu zāļu riska un ieguvumu samēru un sniegt ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

### **PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

PRAC ņēma vērā visus pieejamos datus saistībā ar drošuma bažām par leikoencefalopātiju, kas saistīta ar levamisolu saturošu zāļu lietošanu. Tie ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā iesniegtās atbildes, datus no klīniskajiem izmēģinājumiem, spontāniem ziņojumiem un zinātniskajām publikācijām, neklīniskos datus, kā arī neatkarīgu ekspertu grupas paustos viedokļus.

Levamisolu saturošu zāļu efektivitāte reģistrēto indikāciju gadījumā tiek uzskatīta par vispārārstītu un šajā procedūrā netika apšaubīta. Efektivitāte bija iepriekš pierādīta, un šīs pārskatīšanas laikā netika konstatēti jauni dati par efektivitāti.

Ar levamizolu saistītā leikoencefalopātija medicīniskajā literatūrā ir atzīta par smagu un traucējumus izraisošu slimību, kuras gadījumā bieži vien ir nepieciešama ilgstoša un sarežģīta diferenciāldiagnostika, kas var kavēt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu un izraisīt ilgstošu atveseļošanos vai ilgstošas komplikācijas.

Pieejamie dati liecina, ka levamizola inducētai leikoencefalopātijai ir idiosinkrātiska būtība, t. i., tā nav atkarīga no devas un var rasties pat pēc vienas mazas devas. Laiks līdz tās sākumam parasti ir no 2 līdz 8 nedēļām, bet ir ziņots par ilgāku latentumu līdz vairākiem mēnešiem, kas arī rada grūtības riska uzraudzībā. Ievērojamā skaitā ziņojumu par levamizolu tika ziņots kā par vienīgajām aizdomīgām zālēm, un pacientiem nebija nekādas attiecīgas slimības vēstures.

Lai gan leikoencefalopātijas epizode vairumā gadījumu tika novērsta, vairākos ziņojumos tika aprakstīta nopietna klīniskā aina, ārstēšana un hospitalizācija tika pagarināta, un pacienti atveseļojās tikai pēc vairākiem mēnešiem līdz gadam. PRAC norādīja, ka pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par dzīvībai bīstamiem gadījumiem pēc levamizola lietošanas (nezināma indikācija), lietojot levamizolu vienreizējā devā, kas nepārsniedz 150 mg.

Tiek uzskatīts, ka visticamākais levamizola izraisītais leikoencefalopātijas mehānisms ir imūnsistēmas mediēts process. Šo hipotēzi apstiprina klīniskās pazīmes un MRI konstatējumi, kā arī dokumentēts uzlabojums, kas novērots pacientiem, kurus ārstē ar kortikosteroīdiem un plazmas apmaiņu. To apstiprina arī tas, ka nav pierādīta saistība starp vakcīnas devu un atbildes reakciju un ka bojājumi var rasties no dažām dienām līdz pat vairākām nedēļām pēc ekspozīcijas (*Férrer et al., 2025<sup>1</sup>, Fominykh et al. 2022<sup>2</sup>*). Saskaņā ar zinātniskajām publikācijām ar levamizola neirotoksicitātes dzīvnieku modeļiem iegūtie pierādījumi arī liecina, ka šīs zāles izraisa nelabvēlīgu imūnreakciju uz nezināmu antigēnu, kas predisponētiem indivīdiem izraisa demielinizāciju, nevis tieši bojā oligodendrocītus (*Cortês L. et al., 2022<sup>3</sup>*).

Kopumā, pamatojoties uz visiem izskatītajiem un analizētajiem datiem, kas iegūti pēc zāļu reģistrācijas un zinātniskajās publikācijās, PRAC uzskata, ka ir pierādīta cēloņsakarība starp levamizola lietošanu un leikoencefalopātiju. To apstiprina vairāki gadījumi ar ticamu saistību laika ziņā (tai skaitā divi labi aprakstīti gadījumi ar pozitīvu rezultātu uz atkārtotu provokāciju), vairāki gadījumi, kad nav konstatēti citi leikoencefalopātijas cēloņi, kā arī ticams mehānisms, kas liecina par imūnsistēmas mediētu reakciju (*Fominykh et al., 2022*). PRAC uzskata, ka pēc levamizola lietošanas novērotā leikoencefalopātija ir labi raksturota un aprakstīta, tostarp arī tās iespējamais rašanās mehānisms.

Tā kā nebija iespējams noteikt riska faktorus, atkarību no devas vai klīnisko tendenci, PRAC nevarēja ierosināt nekādus pasākumus, kas ļautu veselības aprūpes speciālistiem noteikt, kuriem ar levamizolu ārstētajiem pacientiem varētu būt leikoencefalopātijas risks. Tas atbilst SAG ekspertu nostājai, kuri secināja, ka nav iespējams paredzēt, kuriem pacientiem ir levamizola izraisītais leikoencefalopātijas risks. Tāpēc PRAC secināja, ka jebkurš pasākums, kura mērķis ir ierobežot levamizola lietošanu, nebūtu piemērots, jo pat ja tas samazinātu iedarbību, pacientiem, kuri tiek pakļauti levamizola iedarbībai, joprojām būtu risks saslimt ar leikoencefalopātiju, ko uzskata par nopietnu, neparedzamu un potenciāli dzīvībai bīstamu slimību, īpaši tad, ja to neārstē. Tāpat, ņemot vērā levamizola izraisītās leikoencefalopātijas idiosinkrātisko raksturu un retumu, PRAC uzskatīja, ka neviens pasākums, kura mērķis ir palielināt veselības aprūpes speciālistu vai pacientu informētību par šo risku, nebūtu efektīvs,

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

lai samazinātu šāda notikuma rašanās risku klīniskajā praksē. Šiem secinājumiem piekrita arī SAG eksperti.

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC secināja, ka leikoencefalopātijas – nopietnas un potenciāli dzīvībai bīstamas neiroloģiskas slimības – risks pārsniedz levamizolu saturošo zāļu ieguvumus parazītu invāziju ārstēšanā.

Turklāt PRAC nevarēja identificēt nosacījumus, kas, ja tiktu izpildīti, pierādītu pozitīvu levamizolu saturošu zāļu riska un ieguvumu samēru noteiktā pacientu populācijā.

Tāpēc PRAC iesaka atsaukt levamizolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā paredzēto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par levamizolu saturošām zālēm.
- PRAC izskatīja pieejamos datus par leikoencefalopātijas un CNS demielinizācijas risku saistībā ar levamizolu saturošu zāļu lietošanu. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā iesniegtās atbildes, datus no klīniskajiem izmēģinājumiem, spontāniem ziņojumiem un zinātniskajām publikācijām, neklīniskos datus, kā arī neatkarīgu ekspertu grupas paustos viedokļus.
- Pamatojoties uz novērtētajiem datiem, PRAC apstiprināja cēloņsakarību starp levamizolu un leikoencefalopātiju, kas ir nopietna, ilgstoša, novājinoša un potenciāli dzīvību apdraudoša neiroloģiska slimība.
- PRAC nevarēja identificēt levamizola izraisītas leikoencefalopātijas riska faktorus un norādīja, ka risks bija neparedzams un radās pat pēc vienas devas lietošanas. Tāpēc PRAC nevarēja identificēt nekādus riska mazināšanas pasākumus, kas efektīvi samazinātu leikoencefalopātijas risku.
- PRAC secināja, ka leikoencefalopātijas risks pārsniedz levamizola sniegto ieguvumu, ārstējot zarnu parazītu invāzijas, kas vairumā gadījumu ir vieglas.
- Turklāt PRAC nevarēja identificēt nosacījumus, kas, ja tiktu izpildīti, pierādītu pozitīvu levamizolu saturošu zāļu riska un ieguvumu samēru noteiktā pacientu populācijā.

Tāpēc komiteja uzskata, ka levamizolu saturošo zāļu riska un ieguvumu samērs nav labvēlīgs.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja iesaka atsaukt levamizolu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības.

### **CMDh nostāja**

CMDh ir izskatījusi PRAC ieteikumu un piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### **Vispārīgs secinājums**

Attiecīgi CMDh uzskata, ka levamizolu saturošo zāļu riska un ieguvumu samērs nav labvēlīgs.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu CMDh iesaka atsaukt levamizolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

