

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Левамизол е синтетично производно на имидазотиазол, което действа като бързодействащо антихелминтно средство. Левамизол действа чрез парализиране на мускулатурата на хелминтите в рамките на секунди след контакт, като въздейства върху нервните ганглии на нематодите. Тъй като не са в състояние да се задържат в организма, хелминтите се елиминират чрез нормалните перисталтични движения, обикновено в рамките на 24 часа след прилагане на левамизол.

Лекарствените продукти, съдържащи левамизол, понастоящем са разрешени за употреба като лекарствени продукти, отпускани само по лекарско предписание, в четири държави — членки на ЕС – Унгария, Латвия, Литва и Румъния – за лечение на инфекции, причинени от следните видове стомашно-чревни хелминти: *Ascaris*

*lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* и *Ancylostoma duodenale* (като списъкът на изброените видове хелминти варира в различните държави — членки на ЕС). Хелминтните инфекции са сред най-често срещаните инфекции в световен мащаб, засягащи най-бедните общности и общности в неравностойно положение с ограничен достъп до чиста вода, канализация и хигиена в тропическите и субтропическите райони. Най-широко разпространение се съобщава в Субсахарска Африка, Китай, Южна Америка и Азия. Тези инфекции обикновено са леки и не са животозастрашаващи, като клиничната картина зависи от броя на паразитните червеи в приемника. Лицата с нисък интензитет на заразяване (малък брой паразитни червеи) обикновено са асимптоматични. Инфекциите с по-висок интензитет могат да причинят редица симптоми – от стомашно-чревни прояви (диария и коремна болка), недोхранване, общо неразположение и слабост, до забавяне на растежа и физическото развитие.

В ЕС лекарствените продукти, съдържащи левамизол, се предлагат под формата на таблетки за перорална употреба с концентрации от 50 mg и 150 mg. При възрастни препоръчителната дозировка обикновено е една таблетка от 150 mg. В държавите — членки на ЕС, където левамизол е одобрен за педиатрична употреба, се препоръчва еднократна доза от 2,5 mg/kg телесно тегло. Втора стандартна доза трябва да се прилага в случаи на тежка анкилостомидоза (*Necator americanus* и *Ancylostoma duodenale*) или ако инфекцията не е овладяна след еднократно приложение.

Като част от първата процедура за единна оценка по периодичните актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) (PSUSA/00001845/202501) за активното вещество левамизол са оценени сериозни случаи на левкоенцефалопатия след употреба на левамизол, един от които е завършил с летален изход. Левкоенцефалопатията вече е била идентифицирана като потенциален риск при левамизол, като общият термин „енцефалопатия“ е отразен в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи левамизол. Независимо от това, въз основа на допълнителни данни от литературата относно риска от левкоенцефалопатия и спонтанни съобщения, оценени в рамките на процедурата за ПАДБ, PRAC заключава, че наличието на причинно-следствена връзка между левамизол и левкоенцефалопатия е най-малкото обоснована вероятност и че предвид тежестта на риска, неговия продължителен, инвалидизиращ и потенциално животозастрашаващ характер, както и липсата на установени рискови фактори, е обосновано провеждането на задълбочен преглед на всички налични данни, който може да включва консултация със съответните експерти.

На 28 август 2025 г. Националната агенция по лекарствата и медицинските изделия на Румъния (NAMMDR) започва процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и се обръща към PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи

левамизол, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

### **Общо резюме на научната оценка на PRAC**

PRAC взе предвид всички налични данни във връзка с опасенията за безопасността по отношение на левкоенцефалопатията, свързана с употребата на продукти, съдържащи левамизол. Това включва отговори, подадени в писмен вид от притежателите на разрешения за употреба, данни от клинични изпитвания, от спонтанни съобщения и от литературата, неклинични данни, както и становища, изразени от група независими експерти.

Ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи левамизол, при разрешените показания се счита за добре установена и не е поставена под въпрос в рамките на тази процедура.

Ефикасността е показана по-рано и по време на този преглед не са установени нови данни за ефикасността.

Свързаната с левамизол левкоенцефалопатия се признава в медицинската литература като тежко и инвалидизиращо заболяване, което често изисква продължителна и трудна диференциална диагноза, което може да забави започването на подходящо лечение и да доведе до продължително възстановяване или трайни усложнения.

Наличните данни показват, че индуцираната от левамизол левкоенцефалопатия има идиосинкратичен характер, т.е. тя не е дозозависима и може да възникне дори след еднократна ниска доза. Времето до началото обикновено е в рамките на 2 и 8 седмици, но се съобщава за по-дълъг латентен период — до няколко месеца, което също представлява предизвикателство при мониторинга на риска. В значителен брой съобщения левамизол е докладван като единственият подозиран продукт, а при пациентите не се съобщава за съответна медицинска анамнеза.

Въпреки че левкоенцефалопатията в повечето случаи е овладяно, в няколко съобщения е описана сериозна клинична картина, лечението и хоспитализацията са били продължителни, а пациентите са се възстановили едва след няколко месеца до една година. PRAC отбеляза, че в постмаркетингови условия са съобщавани животозастрашаващи случаи след употреба на левамизол (неизвестно показание) при еднократно приложение на левамизол в доза от максимум 150 mg.

Счита се, че най-вероятният механизъм за индуцираната от левамизол левкоенцефалопатия е имуномедиран процес. Тази хипотеза се подкрепя от клиничните характеристики и находките при изследване с ЯМР, както и от документираното подобрение, наблюдавано при пациенти, лекувани с кортикостероиди и плазмен обмен. Това се подкрепя допълнително от факта, че не е показана зависимост доза—отговор и лезиите могат да се развият дни до седмици след експозиция (Férrer et al, 2025<sup>1</sup>, Fominykh et al. 2022<sup>2</sup>). Според литературата данните от животински модели за невротоксичност на левамизол също предполагат, че лекарството индуцира вреден имуноен отговор към неизвестен антиген, който кулминира в демиелинизация при предразположени субекти, вместо директно да уврежда олигодендроцитите (Cortês L. et al 2022<sup>3</sup>).

В заключение, въз основа на всички прегледани и анализирани данни от постмаркетинговия опит и литературата, PRAC счита, че е установена причинно-следствена връзка между употребата на левамизол и левкоенцефалопатията. Това се подкрепя от множество случаи с вероятна времева

<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.

зависимост (включително два добре описани случая с положително повторно приложение), няколко случая без алтернативни етиологии на левкоенцефалопатия и правдоподобен механизъм, включващ имуномедирана реакция (Fominykh et al, 2022). PRAC счита, че левкоенцефалопатията след употреба на левамизол е добре характеризирана и описана, включително по отношение на възможния механизъм на възникване.

Тъй като не могат да бъдат идентифицирани рискови фактори, зависимост от дозата или специфичен клиничен модел, PRAC не успя да определи мерки, които биха позволили на медицинските специалисти да предвидят кои пациенти, лекувани с левамизол, биха могли да бъдат изложени на риск от развитие на левкоенцефалопатия. Това съвпада с позицията на експертите от SAG, според които не е възможно да се предвиди кои пациенти са изложени на риск от индуцирана от левамизол левкоенцефалопатия. Поради това PRAC заключи, че всяка мярка, целяща ограничаване на употребата на левамизол, няма да бъде адекватна, тъй като дори и да доведе до намалена експозиция, пациентите, приемащи левамизол, все пак ще бъдат изложени на риск от левкоенцефалопатия, която се счита за сериозна, непредвидима и потенциално животозастрашаваща, особено ако не бъде лекувана. По подобен начин, предвид идиосинкратичния характер и рядкостта на индуцираната от левамизол левкоенцефалопатия, PRAC счита, че всяка мярка, целяща повишаване на осведомеността на медицинските специалисти или пациентите относно този риск, не би била ефективна за намаляване на вероятността от възникване на такова събитие в клиничната практика. Експертите на SAG се съгласиха с тези заключения.

С оглед на гореизложеното PRAC заключи, че рискът от левкоенцефалопатия – сериозно и потенциално животозастрашаващо неврологично заболяване – превишава ползите от лекарствените продукти, съдържащи левамизол, при лечението на хелминтни инфекции.

Освен това PRAC не определи условия, които, ако бъдат изпълнени, биха показали положително съотношение полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи левамизол, при определена група пациенти.

Вследствие на това PRAC препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи левамизол.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като има предвид, че

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за проследяване на лекарствената безопасност за лекарствените продукти, съдържащи левамизол.
- PRAC разгледа наличните данни във връзка с риска от левкоенцефалопатия и демиелинизация на ЦНС, свързани с употребата на лекарствени продукти, съдържащи левамизол. Това включва отговори, подадени в писмен вид от притежателите на разрешения за употреба, данни от клинични изпитвания, спонтанни съобщения и литература, неклинични данни, както и становища, изразени от група независими експерти.
- Въз основа на оценените данни PRAC потвърди причинно-следствената връзка между левамизол и левкоенцефалопатията – сериозно, продължително, инвалидизиращо и потенциално животозастрашаващо неврологично заболяване.
- PRAC не успя да установи рискови фактори за индуцирана от левамизол левкоенцефалопатия и отбеляза, че рискът е непредвидим, като възниква дори след

еднократна доза. Поради това PRAC не успя да определи никакви мерки за минимизиране на риска, които ефективно биха намалили риска от левкоенцефалопатия.

- PRAC заключи, че рисковете от левкоенцефалопатия превишават ползите от левамизол при лечението на чревни хелминтни инфекции, които в повечето случаи имат лек характер.
- Освен това PRAC не определи условия, които, ако бъдат изпълнени, биха показали положително съотношение полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи левамизол, при определена група пациенти.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи левамизол, е неблагоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва отнемане на разрешенията за употреба на продукти, съдържащи левамизол.

### **Становище на CMDh**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

### **Общо заключение**

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи левамизол, е неблагоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи левамизол.