



VÚVeL Academy - od výzkumu k praxi v chovech
hospodářských zvířat, cyklus seminářů

SBORNÍK ZE SEMINÁŘE
14. 10. 2025
(VÚVeL BRNO)

**Anthelmintika a udržitelný boj s parazity
u přežvýkavců**



Česká technologická platforma pro zemědělství ve spolupráci
s Výzkumným ústavem veterinárního lékařství, v. v. i.

si Vás dovoluji pozvat na seminář VÚVeL ACADEMY

ANTHELMINTIKA A UDRŽITELNÝ BOJ S PARAZITY U PŘEŽVÝKAVCŮ

Akce se uskuteční

14. 10. 2025 9:30–15:30

Místo konání: Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Hudcova 296/70, 621 00 Brno, velká zasedací místnost

Program:

9:30–10:00 Registrace a kafe

10:00–12:00 Veterinárně významní helminti domácích přežvýkavců (30 min) – doc. Ing. Jaroslav Vadlejch, Ph.D.,
Česká zemědělská univerzita v Praze

Přehled anthelmintik: od farmakologie k indikacím (30 min) – doc. MVDr. Adam Novobilský, Ph.D.,
VÚVeL Brno

Informace z ÚSKVBL: Ochranné lhůty u anthelmintik, off-label použití, dovoz VLP na výjimku, registrace
nových přípravků (45 min) – MVDr. Leona Nepejchalová, Ph.D., ÚSKVBL Brno

12:00–12:45 Oběd

12:45–15:30 Anthelmintika z pohledu výrobce (20 min) – MVDr. Anna Kocifajová, Ph.D., PharmaGal, Nitra, Slovensko
Anthelmintická rezistence – diagnostika rezistence, in vivo a in vitro testy, situace ve světě (30 min)

– prof. MVDr. Marián Várady, CSc., Parazitologický ústav SAV, Košice, Slovensko

Molekulární mechanismy anthelmintické rezistence (30 min) – doc. Ing. Petra Matoušková, Ph.D.,
Univerzita Karlova Hradec Králové

Ekologické dopady použití anthelmintik na životní prostředí (30 min) – RNDr. František Sládeček, Ph.D.,
Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Registrace: na odkazu www.vri.cz/prihlaseni

Informace pro účastníky:

- Seminář je bezplatný. Počet účastníků omezen.
- Seminář je pořádán za podpory projektu TAČR NACEBIVET TN02000017.



Veterinárně významní helminti domácích přežvýkavců

Jaroslav Vadlejš



Nejčastější helminti přežvýkavců



- hlístice
- tasemnice
- motolice

Nejčastější helminti přežvýkavců



- hlístice
- tasemnice
- motolice

Nejčastější helminti přežvýkavců



- hlístice trávicího traktu a plic
- tasemnice
- motolice

Význam helmintů závisí na řadě faktorů



01	hostitel	04	sezóna
02	management a produkce	05	terapie
03	parazit	06	člověk



Význam helmintů závisí na řadě faktorů



01	hostitel	04	sezóna
02	management a produkce	05	terapie
03	parazit	06	člověk

Význam helmintů závisí na řadě faktorů



01	hostitel	04	sezóna
02	management a produkce	05	terapie
03	parazit	06	člověk

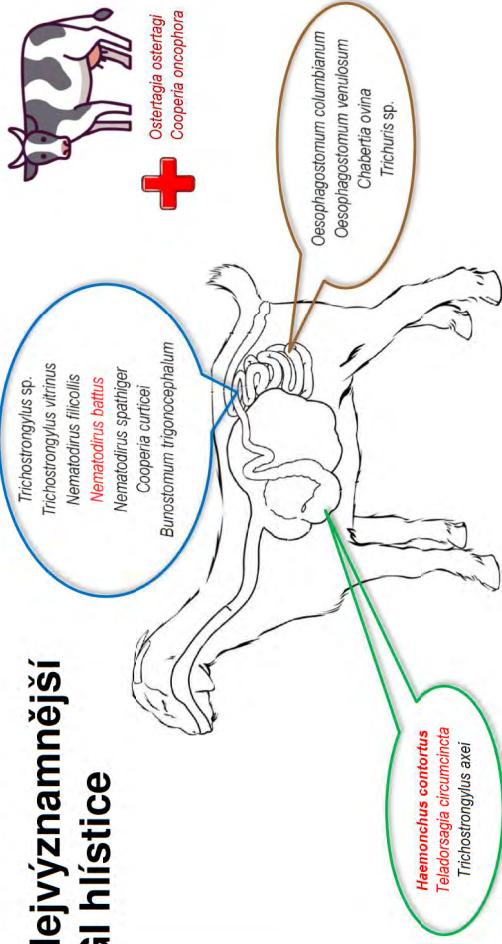


Význam helmintů závisí na řadě faktorů...

01	hostitel	04	sezóna
02	management a produkce	05	terapie
03	parazit	06	člověk

...a v čase se může měnit

Nejvýznamnější GI hlístice



Gastrointestinální hlístice

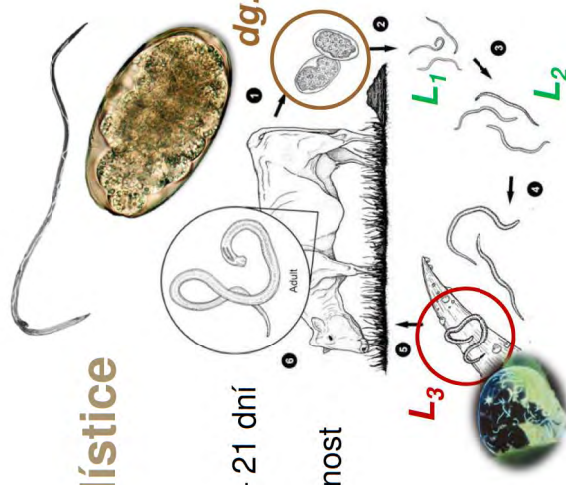
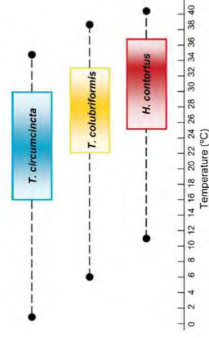
- *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Haemonchus*
- parazitární gastroenteritida (PGE)
- většinou subklinicky x klinické infekce
- **imunita** (IgA, IgE) po >12 týdnech
- **patologie:**
 - trichostrongylóza – atrofie klků
 - oostagióza – hyperplastická gastritis
 - hemonchóza – anémie



Gastrointestinální hlístice

epizootologie:

- prepatentní perioda (pp): 14 – 21 dní
- patence (p): 3 – 6 měsíců
- mikroklima, hypobióza, sezónnost



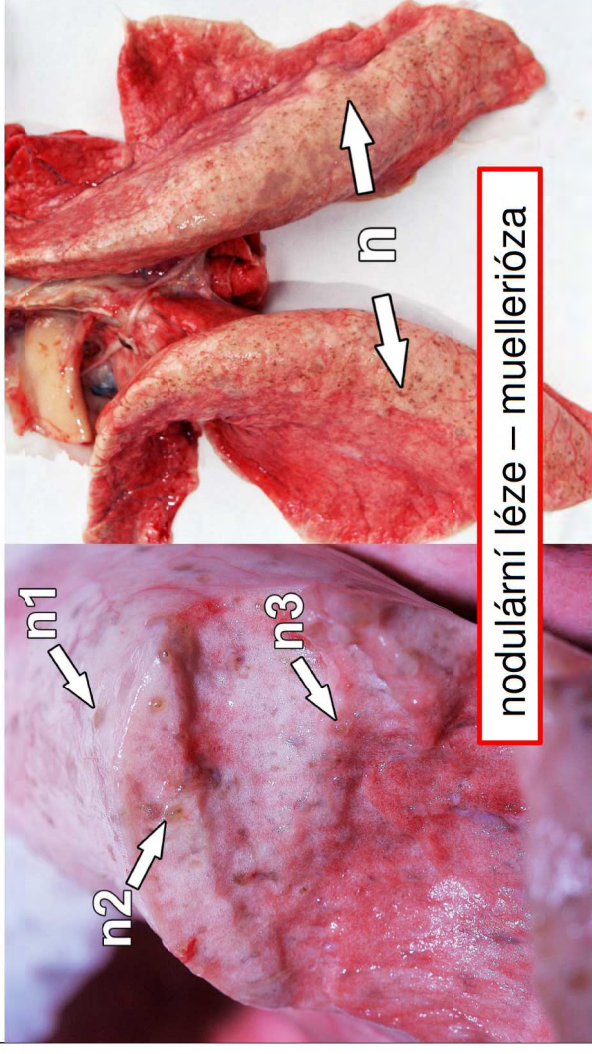
Gastrointestinální hlístice

- *Nematodirus battus*, *filicollis*, *spathiger*
- *N. helvetianus*
- zejména u mláďat (6 – 12 týdnů), mortalita 5 – 30%
- výrazné klinické příznaky
- rychlý vývoj imunity, zřídka u >9 měsíčních jehňat
- **patologie:** poškození klků i mikrokleků eroze sliznice



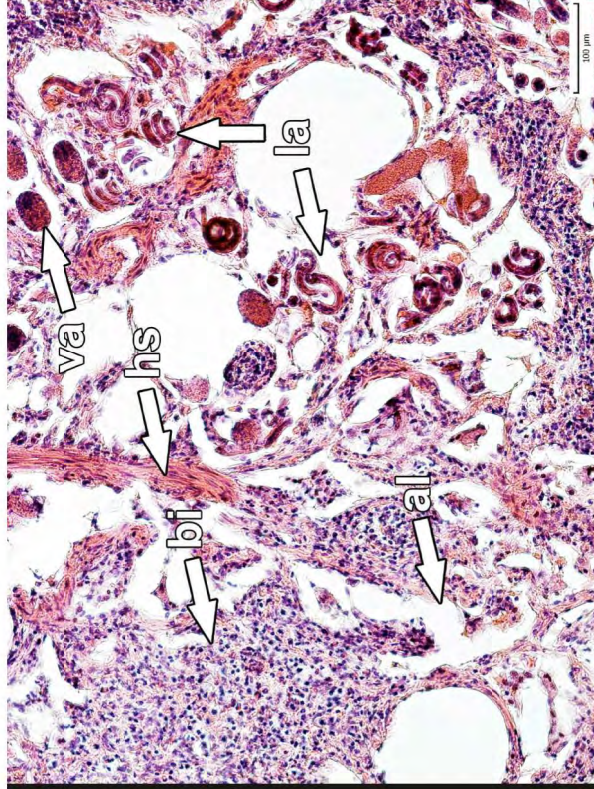
Malé plicnívky

- *Muellerius capillaris*
- *Protostrongylus rufescens*, *Cystocalus ocreatus*
- infekce většinou **subklinické**
- krátkodobá protektivní imunita
- **patologie:**
 - nodulární léze dle fáze infekce
 - poškození tkáně, výrazná buněčná reakce
 - přetrvávají patomorfologické změny

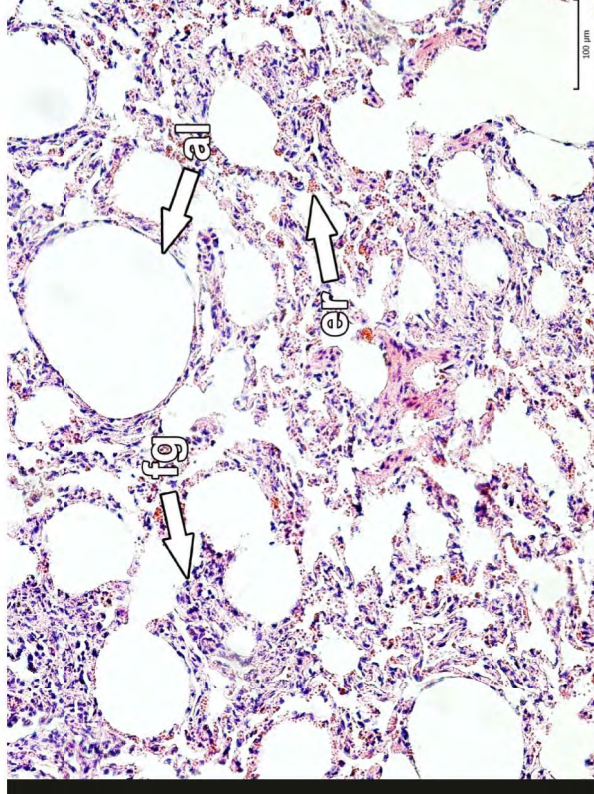


nodulární léze – muellerióza

histologie nodul, Capra patentní infekce



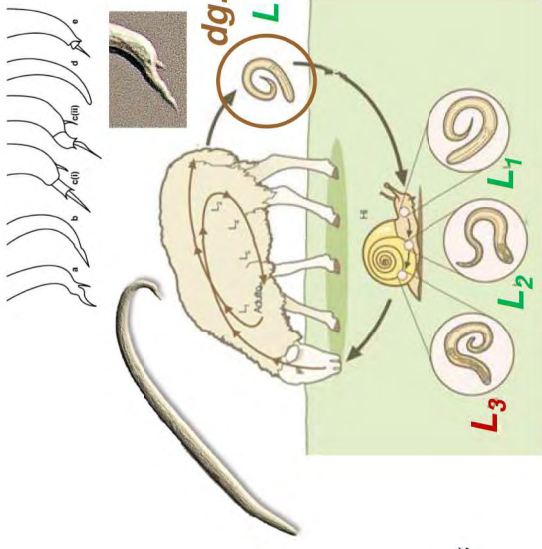
histologie nodul, Capra 3 měsíce po terapii



Malé plicnívky

epizootologie:

- pp: 6 týdnů
- p: 3 měsíce – 2 roky
- suchozemští plži
- sezónnost, PPRI
- rezervoárem srnčí zvěř



Jaterní motolice

- *Fasciola hepatica*, *Fascioloides magna*
- *Dicrocoelium dendriticum*
- akutní, subakutní a **chronická fasciolóza**
- **příznaky** dle formy infekce
- slabá imunitní odpověď
- **patologie:**
 - fibróza
 - hyperplastická cholangitis



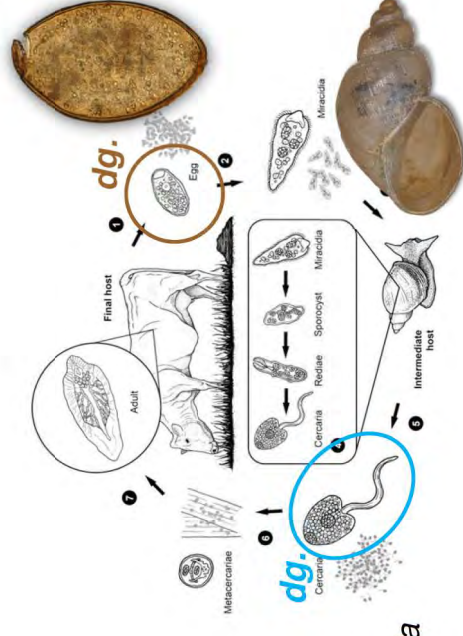
F. hepatica in situ



F. hepatica

epizootologie:

- pp: 2 – 3 měsíce
- p: 3 měsíce
- plž *Galba truncatula*
- voda
- sezónnost



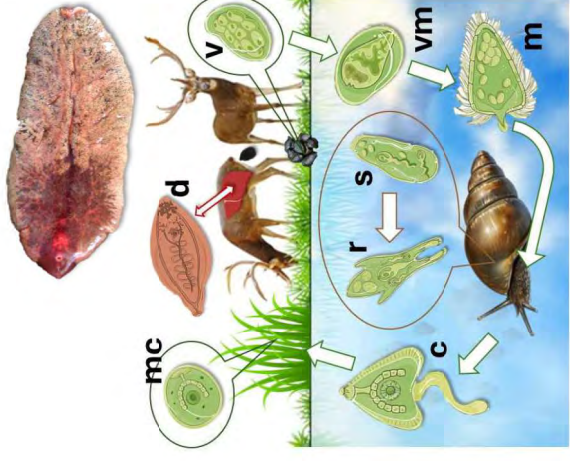
akutní fasciolóza												chronická fasciolóza		
IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	I.	II.	III.			

F. magna

epizootologie:

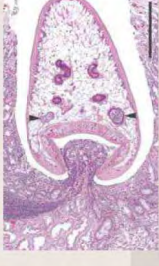
- pp: 3 – 6 měsíců
- p: až 5 let
- specifický hostitel
- nespecifický hostitel (Bo)
- netypický hostitel (Ov, Ca)

příznaky a patologie



Bachorové motolice

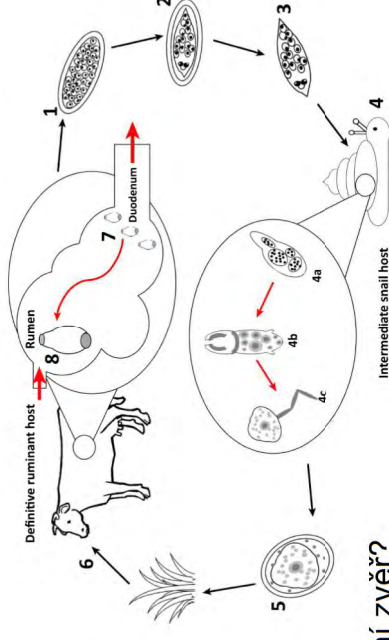
- *Calicophoron daubneyi*
- "emerging" parazit, 30% prevalence u skotu v ČR
- **příznaky:** letargie, perzistentní průjem
- imunita (IgG) chrání před závažnými infekcemi
- **patologie** výraznější u juvenilů:
 - traumata sliznice
 - hemoragická enteritis



Bachorové motolice

epizootologie:

- pp: ≥ 3 měsíce
- p: skot 4 – 10 let
- ovce 2 roky
- meziphostitel
- mikroklima
- rezervoárem jelení zvěř?



Tasemnice

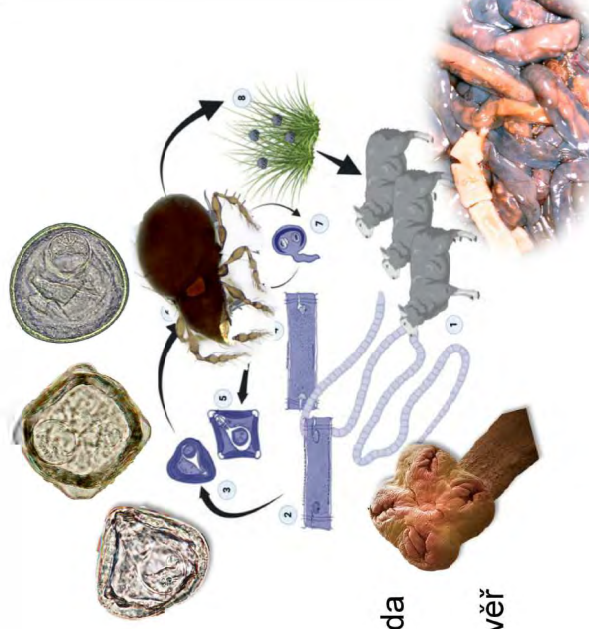
- *Moniezia expansa*, *M. benedeni*
- především u mláďat
- většinou **asymptomaticky**
- silná **imunitní odpověď** (IgA, IgG, IgM)
- **patologie:**
 - mírný dopad na zdraví a produkci
 - u těžkých infekcí riziko enterotoxémie



Tasemnice

epizootologie:

- pp: 40 dní
- p: 3 měsíce
- půdní roztoči Oribatida
- sezónnost
- rezervoárem smíčí zvěř



Děkuji za pozornost
vadlejch@af.czu.cz



MINISTERSTVO
ZEHEDELSTVÍ

NAZV QL24010306





Přehled anthelmintik: od farmakologie k indikacím

Adam Novobilský

Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. i., Brno

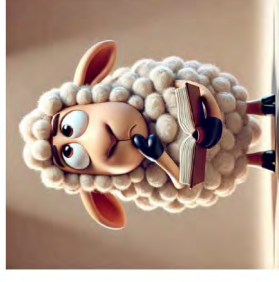


Anthelmintika a udržitelný boj s
parazity u přežvýkavců, 14.10.2025



Osnova

- Dělení a druhy anthelmintik
- Formulace a lékové formy
- Farmakokinetika, účinnost
- Přehled skupin (letem světem)
- Anthelmintická rezistence



2

Antiparazitika = Léčiva proti parazitům

Proti čemu bojujeme?

Čím bojujeme?

kokcidie

antikokcidika

Dycoxan, Vecoxan

helminți

(hlístice, motolice, tasemnice)

anthelmintika

ektoparaziti

(vši, všenky, zákožky, klíšťata, kloši, komáři, tlaplíci, blechy)

akaricidy, insekticidy

Endocida
Makrocyklické laktony

Anthelmintika proti hlísticím

Benzimidazoly

- albendazol (Aldifal, Aldiverm, Alphasel, Albendis)
- fenbendazol (Panacur, Helmigal)
- **rikobendazol**
- oxfendazol

Imidazothiazoly

- **levamisol** (první skupina, levamisol, Levamisol)

Aminoacetylnitrilové deriváty

- monepantel (Zovix)

Spiroindoly

- **derquantel** (Starject)

Salicylanilidy

- **klosantel** (Closamectin, Flukiver)

Makrocyklické laktony

- **ivermektin** (Ivomec, Biomec, Virbamec, Ecomectin, Biomectin)
- **eprinomektin** (Eprinex Multi, Eprecis, Eprizero, Negrimil, Unomec, Ivomec Eprinex)
- **doramektin** (Dectonox)
- **moxidektin** (Moxisolv, Tridomax, Sydectin)
- **abamektin** (Sertect)

podtržené produkty – registrovány pouze pro skot, přípravek není indikován pro ovce a kozy > zřídka možnost aplikace off-label
žlutá barva – přípravek není registrován v ČR, možný dovoz na výjimek ÚSVBL



Anthelmintika proti motolicím

Benzimidazoly

- albendazol (Aldifal, Aldiverm, AlphaBel)
- triklabendazol (Triclaben, Fasfex)
- ríkobendazol
- oxfendazol



Halogenové fenoly

- nitroxinyl (Trodox)

Sulfonamidy

- klorsulon (Klorne Super, Abimac, Suger)

Salicylanilidy

- klosantel (Closamectin, Flukiver)
- oxyklozanid (Diatocur)

podřízené produkty – registrovány pouze pro skot, přípravek není indikován pro ovce a kozy -> avšak možnost aplikace off-label
žlutá barva – přípravek není registrován v ČR, možný dovoz na výjimek ÚSKVBL

Anthelmintika proti tasemnicím (*Moniezia spp.*)

Benzimidazoly

- albendazol (Aldifal, Aldiverm, AlphaBel)
- fenbendazol (Panacur)
- oxfendazol



Moniezia spp.

Salicynanilidy

- oxyklozanid (Diatocur)
- niklosamid (Almidcare)

Praziquantel

- prazikvantel (Prazimex, Ovivern)

podřízené produkty – registrovány pouze pro skot, přípravek není indikován pro ovce a kozy -> avšak možnost aplikace off-label
žlutá barva – přípravek není registrován v ČR, možný dovoz na výjimek ÚSKVBL

Způsob aplikace, formulace anthelmintika

- perorální roztok – **p.o.**

- drench
- prášek na rozpuštění do vody

- injekční

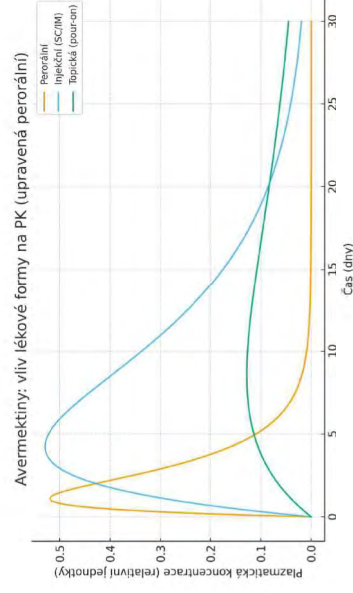
- subkutánně (**s.c.**)

- intramuskulárně (**i.m.**)

- topická (na kůži)

- spot-on

- pour-on



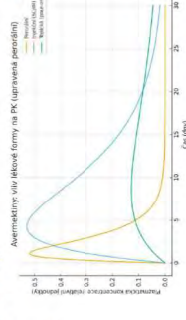
Způsob aplikace, formulace anthelmintika

má vliv na:

- farmakokinetiku účinné látky
- perzistenci látky v těle (délka působnosti vůči konkrétnímu druhu parazita)
- délku ochranné lhůty

- vylučování do prostředí a dopady na necílové organismy

- perorální roztok – **p.o.**
- drench
- prášek na rozpuštění do vody
- injekční
- subkutánně (**s.c.**)
- intramuskulárně (**i.m.**)
- topická (na kůži)
- spot-on
- pour-on



Fyzikálně-chemické vlastnosti anthelmintik

- vliv na kinetiku léčiva
- eliminaci z organismu

látka se	látka	eliminace látky
a) metabolizuje	a) hydrofilní	a) renální cestou - močí
b) nemetabolizuje	b) lipofilní	b) biliární cestou - výkaly

- Hydrofilita + nízká vazba na proteiny + nízká MW → často **renální eliminace** (filtrace ± aktivní tubulární sekrece)
- Vysoká MW (typicky >500–600 Da), **silná vazba na proteiny** a/nebo **konjugace v játrech** → spíše **biliární eliminace do žluči** (→ výkaly)
- **Nízká systémová absorpce (látka zůstává ve střevě)** → převážně **fekální eliminace** nezměněné látky, i když je molekula sama o sobě spíše hydrofilní

9

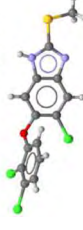
Benzimidazoly

- nejstarší skupina anthelmintik
- mechanismus účinku: blok tvorby beta-tubulinových proteinů v buněčné stěně
- příklady: **albendazol**, **fenbendazol**, thiabendazol, oxfendazol, triklabendazol
- zajímavosti: vždy se metabolizují v játrech a přemění se v účinný metabolit (->sulfoxid)
- eliminace přes ledviny a moč
- indikace: GIN, plicnívky, některé motolice, tasemnice *Moniezia*

albendazol (ABZ)



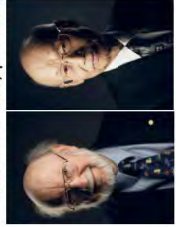
triklabendazol (TCBZ)



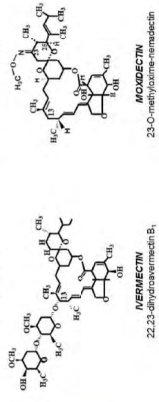
10

Makrocyclické laktony

- Mechanismus: agonisté glutamátových Cl⁻ kanálů → paralýza a smrt hlístic, účinek též na některé ektoparazity.
- Příklady: ivermektin, doramektin, eprinomektin, abamektin (skupina avermektinů), moxidektin (milbemyciny)
- Zajímavosti: lipofilní, pozor na MDR1 defekty (hl. u psů).
- Eliminace: převážně biliární/fekální, pomalé uvolňování z tuků
- Indikace: GIN, plicnívky, svrab, vši, všenky, filárie, larvální stadia much



William C. Campbell Satoshi Ōmura
Nobelova cena za medicínu a fyz. 2015



Salicylanilidy

- Mechanismus: uncoupling oxidativní fosforylace u trematod; ovlivnění energetického metabolismu.
- Příklady: **klosantel**, **oxyklozanid**
- Zajímavosti: aktivita na motolice a krev sající hlístice; dlouhý poločas, pozor na předávkování
- Eliminace: silná proteinová vazba, biliární exkrece
- Indikace:
 - **klosantel**: *Fasciola* spp., *Haemonchus a Teladorsagia circumcincta* (na ML, BZD rezistentní kmeny)
 - **oxyklozanid**: účinkuje na tasemnice *Moniezia* a motolice *F. hepatica*, *Calicophoron daubneyi*



Spiroindoly

- Mechanismus: antagonistá nikotinových ACh receptorů → neuromuskulární blok.
- Příklady: **derquantel** (v kombinaci s **abamektinem**)
- Zajímavosti: účinné na rezistentní GIN (ovce); nedostupné v ČR, relativně novinka (v UK od 2012), určeno striktně na rezistentní kmeny hlístic
- Eliminace: hepatální metabolismus, biliární exkrece
- Indikace: GIN u ovcí



Aminoacetylnitrilové deriváty (AAD)

- Mechanismus: agonisté specifických nAChR (MPTL-1) → paralýza hlístic
- Příklady: **monepantel** (Zolvix®)
- Zajímavosti: jedno z posledních vyvinutých nových anthelmintik, snaha šetřit jej na multirezistentní kmeny hlístic, v ČR přestože registrované je aktuálně nedostupné
- Eliminace: játra → žluč; fekální exkrece
- Indikace: GIN u ovcí



Sulfonamidy

- Mechanismus: blok syntézy kys. listové (DHPS) u trematod.
- Příklady: **klorsulon** (kombinace s ML)
- Zajímavosti: účinný pouze na dospělé *F. hepatica*; u nás k dostání jen kombinací (**Ivomec/Animec Super**)
- Eliminace: hepatální metabolismus, renální/biliární exkrece
- Indikace: motolice jaterní u skotu/ovcí.
- Klíčové chyby: pozor neúčinkuje na juvenilní motolice, aplikujte optimálně v zimních měsících (min. 10 týdnů po skončení pastvy)



Halogenové fenoly

- Mechanismus: narušení oxidační fosforylace a membránových funkcí
- Příklady: **nitroxyinyl (Trodax)**
- Zajímavosti: injekční užití; cílení na *Fasciola* spp., v ČR není dostupný, v UK se začal znovu používat v léčbě *F. hepatica* triklabendazol rezistentních kmenů
- Eliminace: převážně biliární exkrece
- Indikace: motolice jaterní



Praziquantel

- Mechanismus: ↑ permeabilita Ca^{2+} membrán → tetanická paralýza a poškození tegumentu
- Příklady: **prazikvantel**
- Zajímavosti: účinnost na široké spektrum tasemnic (Cestoda); často v kombinacích, rychlá eliminace z organismu (krátká až nulová OL)
- Eliminace: rychlý hepatální metabolismus, renální exkrece metabolitů
- Indikace: tasemnice (*Moniezia* spp.)



OL na mléko aneb čím odčervovat mléčný skot?

Účinná látka	OL pro mléko	Komerční přípravky reg. v Irsku
Eprinomectin	0 h	Bimeprine 5 mg/ml Pour-on Solution for Cattle; Elivec 5 mg/ml Pour-on Solution for Cattle; Eprecis 5 mg/ml Pour-on Solution for Cattle, Sheep and Goats; Eprinec 5 mg/ml Pour-on; Eprinec Multi 5 mg/ml Pour-on for Beef, Dairy Cattle, Sheep and Goats; Eprex 5 mg/ml; Eprex Multi 5 mg/ml Pour-on; IACOPANIL POUR-ON 5 mg/ml Pour-on Solution for Cattle, Sheep and Goats; IACOPANIL POUR-ON 5 mg/ml Pour-on Solution for Beef and Dairy Cattle; Eprecis 20 mg/ml Solution
Albendazol	60 h	Albencare; Albex 10% Oral Suspension; Albex 2.5% Oral Suspension; Endospec 100 mg/ml SC Oral Suspension for Cattle and Sheep; Endospec 25 mg/ml SC Oral Suspension for Cattle and Sheep; Tramazole 10% Oral Drench;
Albendazol	72 h	Albex Gold 200 mg/ml Oral Suspension for Cattle
Oxfendazol	84 h	Boxex 2.265% Oral Drench
Fenbendazol	96 h	Panacur 10% w/v Oral Suspension; Zeroten 10% Oral Suspension; Zeroten 2.5% Oral Suspension
Oxfendazol	96 h	Oxfencare Oral Suspension
Oxyklozanid	108 h	Dislocur 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle and Sheep; Rumetil 34 mg/ml Oral Suspension for Cattle; Zamil Fluke Drench
Fenbendazol	120 h	Fenbemor 10% Oral Drench; Orazole 10% w/v Oral Drench
Oxfendazol	120 h	Parafend 2.265% Oral Suspension
Moxidektin	144 h (6 dní)	Cyclectin 0.5% w/v Pour-on for Cattle

zdroj: animalhealthireland.ir

OL na mléko aneb jak u dojených ovcí a koz?

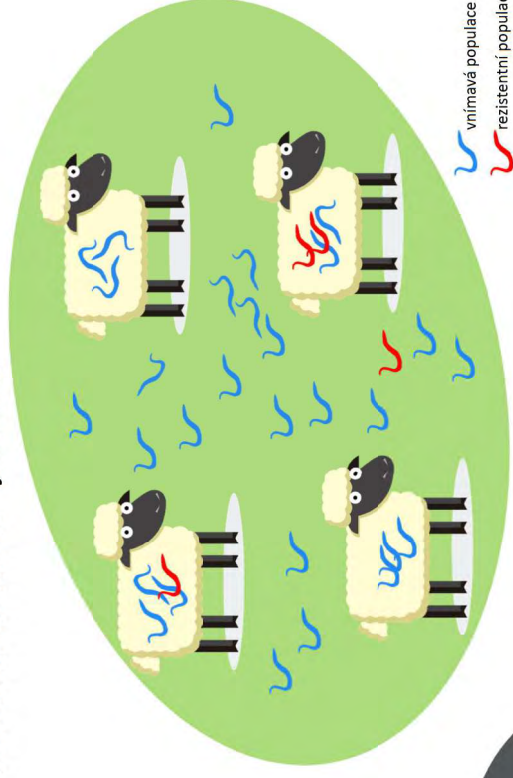
Účinná látka	OL pro mléko	Komerční produkty
Eprinomectin	0 h	Eprinex Multi 5 mg/ml Pour-on (sheep/goats); Eprecis 5 mg/ml Pour-on (sheep/goats)
Praziquantel	0 h	Prazimex, Oviverm
Fenbendazol	8 dní	Panacur 10% Oral Suspension (sheep/goats)
Albendazol	10 dní	ALDIVERM 100 mg/ml perorální suspenze

Selhání léčby (treatment failure)

- poddávkování (neodpovídající hmotnost zvířat, špatně kalibrované dávkovače)
- nízká kvalita léčiva (vadná šarže, proexpirované léčivo, nevhodné skladování a kontaminace léčiva)
- narušený metabolismus zvířete (problém s játry)
- **anthelmintická rezistence (AR)** – přirozeně získaná odolnost parazita na působení léčiva, geneticky založená

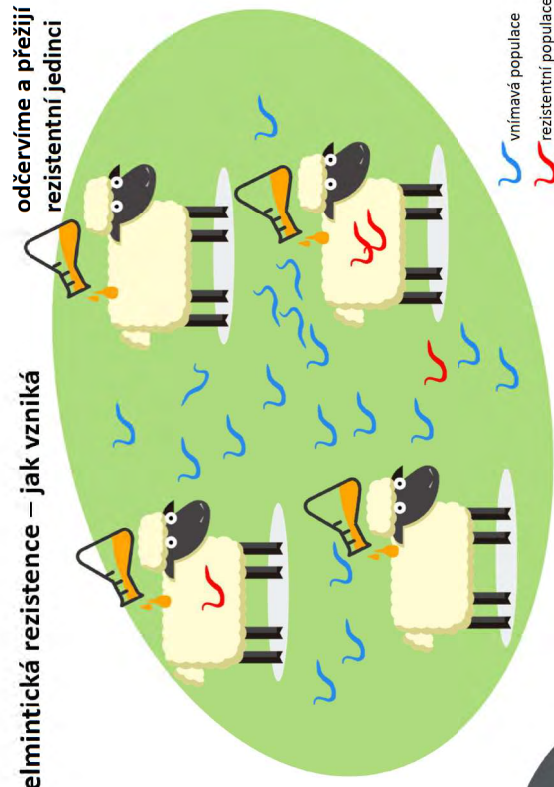
21

Anthelmintická rezistence – jak vzniká



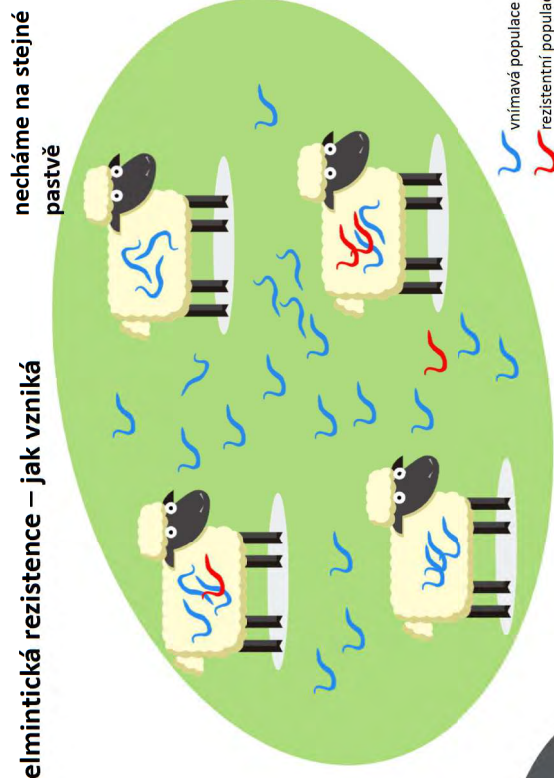
VUVeL

Anthelmintická rezistence – jak vzniká



VUVeL

Anthelmintická rezistence – jak vzniká

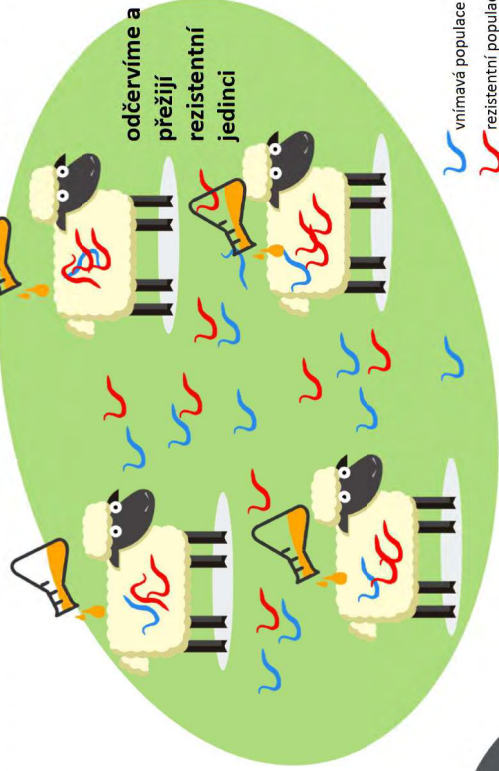


VUVeL

necháme na stejné pastvě

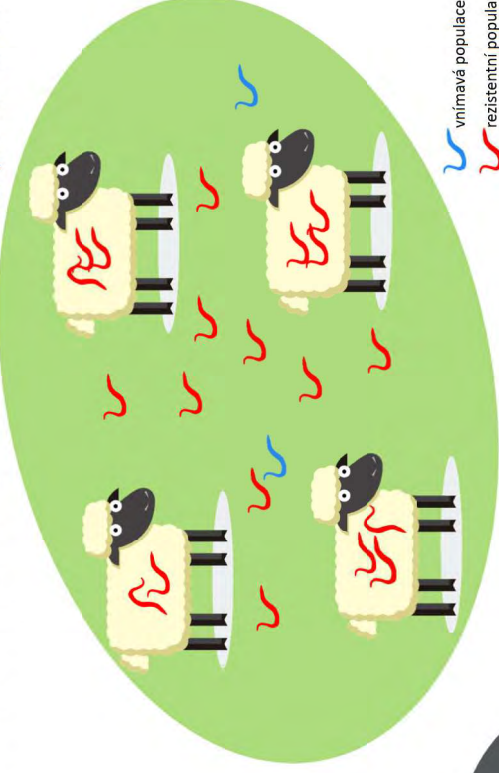
Anthelmintická rezistence – jak vzniká

Přesun na novou
čistou pastvu – 1. rok



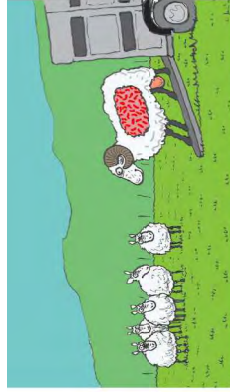
Anthelmintická rezistence – jak vzniká

Přesun na novou
čistou pastvu – 2. rok

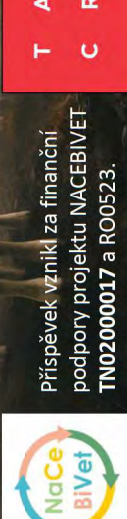


Anthelmintická rezistence – jak vzniká

1. selekce na rezistenci v chovu
2. přenos nákupem nových zvířat do chovu
3. přenos z volně žijících přežvýkavců (chybí důkazy)



Děkuji za pozornost.



Příspěvek vznikl za finanční
podporu projektu NACEBIVET
TN02000017 a RO0523.



Informace z ÚSKVBL:

Ochranné lhůty u anthelmintik, off-label použití, dovoz VLP na výjimku, registrace nových veterinárních léčivých přípravků (VLP)

**Nařízení (EU) 2019/6 o veterinárních léčivých přípravcích
Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů (Zol)**

MVDr. Leona Nepejchalová, Ph.D.
nepejchalova@uskvbl.cz, ÚSKVBL Brno



Regulace VLP = nařízení (EU) 2019/6

- ✔ Harmonizovaná regulace VLP v EU:
 - ✔ Registrace a poregistrační postupy
 - ✔ Výroba, dovoz, vývoz, distribuce, prodej
 - ✔ Výdej, použití
 - ✔ Farmakovigilance
 - ✔ Inspekční činnost
- ✔ Pravidla platí bez ohledu na to, zda je VLP registrován:
 - ✔ Vnitrostátní ÚSTAV PRO STÁTNÍ KONTROLU VETERINÁRNÍCH BIOPREPARÁTŮ A LÉČIV - Registrace veterinárních léčivých přípravků (VLP)
 - ✔ Decentralizovaný postupem (DCP), vzájemným uznáváním (MRP), či opakovaným uplatněním postupu u po registraci DCP/MRP (SRP) Heads of Medicines Agencies: General Information on Applications
 - ✔ Centralizované Application guidance (veterinary medicines) | European Medicines Agency (EMA)

- ✔ Povoluje ve vnitrostátní legislativě upravovat jen přímo definovaná národní specifika = **novela zákona o léčivech 378/2007 Sb. z 1.12.2022 (z. č. 314/2022 Sb.)**



Rámec obsahu registrační dokumentace = Příloha II nařízení (EU) 2019/6

- ✔ Požadavky na dokumentaci týkající se (obecně u farmaceutických VLP):
 - ✔ Kvality (složení, vývoj přípravku, způsob výroby VLP, výroba a kontrola surovin (léčivé látky, pomocné látky), obaly, stabilita (léčivých látek i konečného přípravku) atd.)
- ✔ Bezpečnost
 - ✔ Farmakologie, toxikologie
 - ✔ Bezpečnost pro uživatele (osobu nakládající s VLP)
 - ✔ Posouzení rizik pro životní prostředí
 - ✔ Bezpečnost pro konzumenta (u VLP používaných u potravinových druhů zvířat) = stanovení ochranné lhůty (OL)
- ✔ Účinnost
 - ✔ Farmakologie, vývoje rezistence a rizika s ní spojená
 - ✔ Stanovení a potvrzení dávky
 - ✔ Snášlivost u cizlových druhů zvířat
 - ✔ Klinické studie



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH

Medicines - Human regulatory - Veterinary regulatory - Committees - News & events - Partners & networks - About us -

Home -> Veterinary regulatory: overview -> Research and development (veterinary medicines) -> Scientific guidelines for veterinary medicines

Search

Scientific guidelines for veterinary medicines

The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Veterinary Use prepares scientific guidelines in consultation with regulatory authorities in the European Union (EU) Member States, to help applicants prepare marketing authorisation applications for veterinary medicines. Guidelines reflect a harmonised approach of the EU Member States and the Agency on how to interpret and apply the requirements for the demonstration of quality, safety and efficacy set out in the Community directives.

(Veterinary) (Regulatory and procedural guidance) (Scientific guidelines)

Page contents

In this section

Compilation of European Commission and Agency guidelines

Related document types

Related content

Related EU legislation

Related documents

Topics

In this section

Search guidelines

Antimicrobial guidelines

Quality guidelines

Safety and residues guidelines

Efficacy guidelines

Immunologicals guidelines

Novel therapies guidelines

Pharmacovigilance guidelines



Registrace pro omezený trh (nař. 2019/6) - úlevy z požadovaných dat

Omezený trh je definován v čl. 4 odst. 29 (pro VLP splňující alespoň jednu z následujících podmínek):

- VLP pro léčbu nebo prevenci onemocnění, které se vyskytují vzácně nebo v omezených zeměpisných oblastech;
- VLP pro jiné druhy zvířat než skot, ovce chované pro maso, prasata, kur domácí, psy a kočky;

+ navíc redukce dat dle:

čl. 23 - zvláštní typ registrace pro určité VLP pro omezené trhy.

Podle tohoto ustanovení lze registraci udělit i bez komplexních údajů o bezpečnosti a účinnosti, pokud přínosy dostupnosti veterinárního léčivého přípravku převáží rizika spojená s nedostatkem komplexních údajů.

Platnost těchto rozhodnutí o registraci je časově omezená = 5 let (může být prodloužena na základě přezkumného řízení).



Registrace pro omezený trh (nař. 2019/6) - úlevy z požadovaných dat

Veterinary limited markets

The Veterinary Medicinal Products Regulation (Regulation (EU) 2019/6) introduced a specific authorisation route for medicines intended for veterinary limited markets in the European Union (EU) when it became applicable on 28 January 2022.

Veterinary

Veterinary limited markets



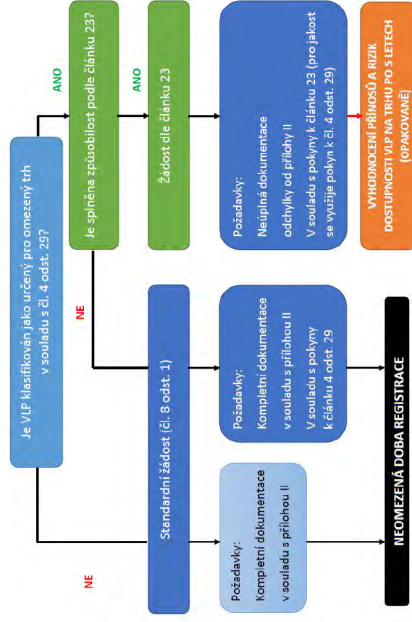
Scientific guidelines

Products intended for limited markets according to Art 4(29) and eligible for authorisation under Art 23 of Regulation (EU) 2019/6

Products intended for limited markets according to Art 4(29), but not eligible for authorisation under Art 23 of Regulation (EU) 2019/6



Registrace pro omezený trh (nař. 2019/6) - úlev z požadovaných dat



POZOR:

- Žádost o klasifikaci pro omezené trhy a potvrzení způsobilosti podle čl. 23 není povinná, ale doporučená (pro všeobecné uznání klasifikace (např. před DCP) se doporučuje ji podat na EMA)
- doporučení ke způsobilosti odráží stav v době vydání tohoto doporučení. Při registračním řízení příslušný orgán potvrdí, zda jsou splněny podmínky pro podání žádosti podle čl. 23 (To znamená, že pokud se okolnosti v době klasifikace kdykoli před udělením registrace změní (např. registrace alternativních veterinárních léčivých přípravků pro stejný druh a indikaci k použití na základě kompletní dokumentace), přípravek již nemusí být považován za způsobilý k registraci podle čl. 23.)
- Žadatel je povinen sledovat situaci a odůvodnit způsobilost podle článku 23 v době podání žádosti o registraci a během řízení.
- V případě otázek týkajících se požadavků na údaje specifické pro daný přípravek se doporučuje požádat o konzultaci ÚSKVBL nebo jinou formu vědeckého poradenství (Scientific advice - EMA).



Ideální stav - dostupný registrovaný VLP pro daný cílový druh a indikaci

Registrované VLP	Farmaceutika	Imunologika
Celkem pro přezýkavce	58 (z 1729 všech registrovaných farm. VLP)	1 (z 456 všech registrovaných imun. VLP)
Skot	50	1 (vakcína proti kryptosporidioze)
Ovce	33	
Kozy	4	
Anthemimintika/endektoctidy		
Celkem pro přezýkavce	12/30	endektoctidy
Skot	8/27	p.o. - ivermektin inj. - ivermektin (samostatně nebo v kombinaci s klorsulonem, nebo klosantelem), doramektin, eprinomektin, moxidectin
Ovce	9/15	pour-on - ivermektin, doramektin, eprinomektin
Kozy	1/3	inj. - prazikvantel



Ideální stav - dostupný registrovaný VLP pro daný cílový druh a indikaci

Udělení registrace doprovází vydání:

- ✔ **SPC** (souhrnu údajů o přípravku)
 - ✔ Znáá dávka a délka podávání (dávkový režim)
 - ✔ Znáá ochranná lhůta
 - ✔ Specifická upozornění na možné kontraindikace, nežádoucí účinky, interakce, inkompatibility, specifika ovlivňující podání VLP atd.
- ✔ **PI** (PL) (příbalová informace (příbalový leták) – zrcadlí informace z SPC, obsahuje kontaktní údaje na osoby odpovědné za farmakovigilanci a kontakt na hlášení nežádoucích účinků přímo na ÚSKVBL
- ✔ **Textů na obaly** – nesmí být v rozporu s SPC



Vyhledávání VLP registrovaných v ČR na webu a v mobilní aplikaci



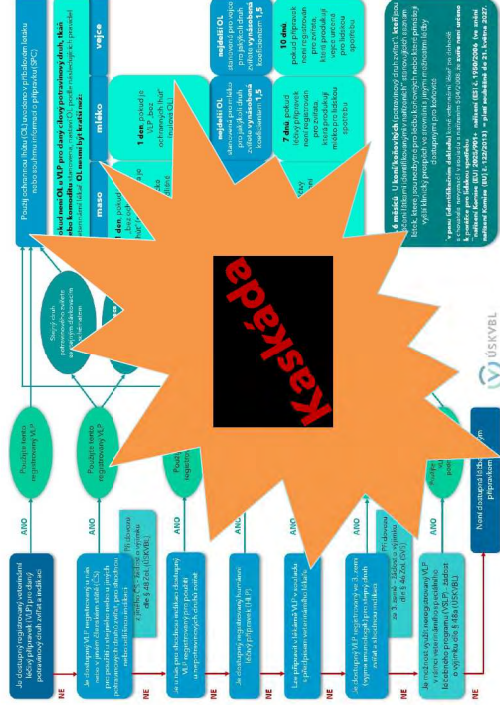
Vyhledávání VLP registrovaných v ČR na webu a v mobilní aplikaci

[illegible][illegible]

VLP není dostupný, nebo je potřeba použít jej jinak, než jak je uvedeno v SPC

Používání léčivých přípravků pro suchozemské druhy živočichů určených k produkci potravin

čl. 113 + 115 nař. 2019/6 + ZoL



ÚSKVBL
Ústav pro zdravotní kontrolu
léků pro zvířata a lidy

ÚSKVBL ŽADATEL ODBORNÉ INFORMACE HLÁŠENÍ, OZNÁMENÍ A DOTAZNÍKY DATABÁZE A SEZNAMY

ÚSKVBL VÝJIMKY K POUŽITÍ LÉČIV DLE §§ 48 A 48a ZO L

Registace veterinárních léčivých přípravků (VLP)

Schvalování veterinárních přípravků (VP)

Závis veterinárních technických prostředků (VTP)

Klinické hodnocení

Výjimky k použití léčiv dle § 48 a 48a ZoL

Formuláře žádostí
Pokyny a informace

Výjimky k použití léčiv dle §§ 48 a 48a ZoL

Podání žádost o povolení výjimky použití VLP dle § 48 se řídí pokynem Ústavu ÚSKVBL/REG - 2/2017.
Podání žádost o povolení použití neregistrovaného VLP v rámci veterinárního speciálního léčebného programu (VSLP) se řídí pokynem (v příloze), pro bližší informace se obraťte na vikova@uskvbl.cz. Je třeba upozornit na to, že podání žádosti o VSLP je spojeno se správním poplatkem, bližší informace o správních poplatcích a náhradách vývoje naleznete [zde](#).
Použití léčivých přípravků na výjimku odpovídá některým z výběrů léčiv možným v rámci tzv. každých je výjimčným opatřením, vycházejícím z nařízení o veterinárních léčivých přípravcích podle čl. 112 až 114, a to v případech, kdy v České republice nejsou registrované veterinární léčivé přípravky pro příslušné druhy zvířat a pro příslušné indikace, nebo tyto přípravky nejsou v České republice dlouhodobě dostupné.

- § 48 pokrývá výjimky týkající se VLP registrovaných v jiném členském státě.
 - § 48a se týká veterinárních speciálních léčebných programů (VSLP).
- (Příslušným úřadem pro výtvoření výjimek k dovozu a použití léčiv dle § 46 (především se týká léčiv registrovaných ve třetích zemích) je SZS ČR).



Databáze veterinárních léčivých přípravků EU

An official website of the European Union How do you know?



Veterinary Medicines

English

Search medicines Medicine index Substance index What's new About this website

Your official source of up-to-date information on medicines authorised for use in animals anywhere in the EU / EEA

Search for medicines

Search

More search filters

<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en>

Povinnost pro ČS zasílat a udržovat data o registrovaných VLP rovněž dána nař. 2019/6



Nařízení 2019/6 Oblast (ne)působnosti

čl. 2 odst. 7 písm. d)

Toto nařízení **se nepoužije na:**

veterinární léčivé přípravky určené pro výzkum a vývoj

čl. 9 upravuje společně s **ZoL** (+ **VICH GL 9**)

Klinická hodnocení

- Žádost o schválení klinického hodnocení se v souladu s příslušnými vnitrostátními právními předpisy předkládá příslušnému orgánu členského státu, v němž se má klinické hodnocení provést
- Schválení klinického hodnocení se udělí pod podmínkou, že zvířata určená k produkci potravin použítá při klinickém hodnocení nebo produkty z těchto zvířat nevstupují do potravinového řetězce, pokud příslušný orgán nestanovil příslušnou ochrannou lhůtu.

ÚSTAV PRO STÁTNÍ KONTROLU VETERINÁRNÍCH BIOPREPARETŮ A LÉČIV - Klinické hodnocení



Nový rozsah údajů na veterinárním předpise (receptu) dle nařízení (EU) 2019/6

platné znění vyhl. č. 25/2020
o předepisování léčivých přípravků
při poskytování veterinární péče
(změny platí **od 1. prosince 2022**)



Rg:

D.S.

VYSVĚTLIVKY

Zaškrtněte:

KASÁDA - při předepisování LP pro účely použití v rámci kasády (N č. 12-14).

PROFYLAXE - při předepisování AMI, pro účely preventivního podání (N č. 4/a a č. 107/a, V: 344/2008).

METAPYLAXE - při předepisování AMI, skutečně zvířet po stanovení klin. dg. (N č. 107/a, V: 344/2008).

KLČP - když má být po podání **KLČP** dodržena OL stanovená v souladu s předpisem pro registraci.

OL (OLIVNÍKOVNÍ, Lina, maso, mléko, kůže, maso) - když nejsou splněny podmínky pro OL-P, když je OL-P, když je OL-P, když je OL-P.

OL dle zvláštní VL - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

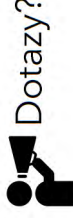
Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.

Prostřednictvím krmiva profylaktickou léčbu!!! - když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P, když v době vyšetření nejsou splněny podmínky OL-P.



nepejchalova@uskvbl.cz

Ústav pro státní kontrolu veterinárních
biopreparátů a léčiv
Hudcova 232/56a, 621 00 Brno

Děkuji za pozornost!



ANTHELMINTIKA Z POHLEDU VÝROBCE

MVDr. Anna Kocifajová, Ph.D.
PharmaGal spol. s r. o. Nitra, Slovensko

ANTHELMINTIKA A UDRŽITELNÝ BOJ S PARAZITÝ U PŘEŽVÝKAVCŮ
14.10.2025 - VÚVEL BRNO

OBSAH PREDNÁŠKY

1. Antiparazitiká pre prežúvavce vyrábané firmou Pharmagal
2. Požiadavky na registračnú dokumentáciu k zavedeniu lieku na trh.
3. Realizácia a výsledky klinických skúšok liekov – stanovenie a potvrdenie dávky liekov:
 - a. *Dicrocoelium dendriticum* - ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia
 - b. *Moniezia expansa* - PRAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
4. Pohľad do budúcnosti: Nové liekové formy a kombinácie
5. Paramphistomóza – Levizan perorálna suspenzia
6. Celkové zhrnutie

1. Antiparazitiká pre prežúvavce vyrábané firmou Pharmagal

- Antiparazitiká pre prežúvavce registrované v ČR:
- ALDIVERM 100 mg/ml perorální suspenzie – albendazol
- HELMIGAL 25 mg/g perorální prášok - fenbendazol
- PRAZIMEX 46,9 mg/ml injekční roztok – praziquantel
- Ďalšie antiparazitiká pre prežúvavce spoločnosti Pharmagal:
- HELMIGAL 50 mg/ml perorálna suspenzia - fenbendazol
- GALMEKTIN 10 mg/ml injekčný roztok – ivermektín
- Vo vývoji
- LEVIZAN perorálna suspenzia – levamisol, oxcyclozanid
- MOXIDIN inj. + ďalšie liekové formy - moxidectin

PHARMAGAL spol. s r. o. Nitra ANTIPARAZITIKÁ PRE PREŽÚVAVCE



2. Požiadavky na registračnú dokumentáciu k zavedeniu lieku na trh

Registračné postupy uplatňované v EÚ

- **Národná registrácia**
- Postupom vzájomného uznávania členskými štátmi a decentralizovaným postupom **MRP a DCP**
- Centralizovaným postupom v EÚ **CP**

TYPY ŽIADOSTÍ O REGISTRÁCIU LIEKU PODĽA PRÁVNEHO ZÁKLADU

- **Samostatná (úplná) žiadosť** (§ 48) obsahuje úplný súbor údajov o kvalite, bezpečnosti a účinnosti lieku, vrátane predklinických a klinických štúdií s príslušným liekom. Takýto liek býva referenčným liekom pre registráciu generických liekov a často sa sirieme aj s jeho označením ako inovatívny liek.
- **Samostatná (úplná) žiadosť - žiadosť s odkazmi na vedeckú literatúru** (§ 49 ods. 1 písm. b)) sa predkladá ak je predmetom registrácie liek, ktorého zloženie sa najmänej desať rokov používa v lekárskej praxi a osvedčilo sa, je potvrdená jeho účinnosť a bezpečnosť alebo je jeho zloženie uvedené v niektorom relevantnom liekopise.
- **Odkazovaná žiadosť, liek ekvivalentný s referenčným liekom registrovaným v SR/EÚ lieku** (§ 49 ods. 1 písm. a)), (**generický liek**). Ak žiadateľ preukáže, že produkt je generický liek referenčného lieku, ktorý je už osem rokov registrovaný aspoň v jednom členskom štáte. Generický liek je liek, ktorý má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie liečiv a rovnakú liekovú formu ako referenčný liek a ktorého biologická rovnakosť s referenčným liekom bola dokázaná primeranými skúškami biologickej dostupnosti. Generický liek, pre ktorý bolo vydané rozhodnutie o registrácii na základe postupu podľa odseku 1 písm. a) sa neuvedie na trh, kým neuplynie desať rokov od vydania rozhodnutia o registrácii referenčného lieku.

Odkazovaná žiadosť, liek ekvivalentný s referenčným liekom registrovaným v SR/EÚ lieku (generický liek).

- **GENERICKÝ LIEK:**
- Požiadavky:
- Bioekvivalenčné štúdie : in vivo v porovnaní s referenčným liekom
- Sledované parametre: AUC a C_{max}
- **Hodnoty: 80% - 125% (70% - 143% v zriedkavých prípadoch)**
- Výnimky z bioekvivalenčných štúdií in vivo:
- In vitro testy – tabletové formy liekov
- Má identické kvalitatívne a kvantitatívne zloženie ako referenčný liek.
- Rovnaký výrobok od rovnakého výrobcu, ktorý pridal ochucovadlá k pôvodnej receptúre, ktoré nemenia bioekvivalenciu lieku.

Samostatná (úplná) registračná dokumentácia lieku- s odkazmi na vedeckú literatúru

- **Volume 6B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products**
- **PART 1**
- **PART 1 A ADMINISTRATIVE DATA**
- **PART 1 B SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**
- **PART 1 B a) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC)**
- **PART 1 B b) LABEL - OBALY**
- **PART 1 B c) PACKAGING INSERT - PÍSOMNÁ INFORMÁCIA**
- **PART 1 C EXPERTS REPORTS**
- **CURRICULUM VITAE OF PHARMACEUTICAL EXPERT**
- **CURRICULUM VITAE OF EXPERT EVALUATING PRODUCT SAFETY**
- **CURRICULUM VITAE OF CLINICAL EXPERT**

Samostatná (úplná) registračná dokumentácia lieku- s odkazmi na vedeckú literatúru

- **PART 2**
- ANALYTICAL DOSSIER
- **PART 3**
- SAFETY AND RESIDUES
- **PART 4**
- PRECLINICAL AND CLINICAL EVALUATION

Samostatná (úplná) registračná dokumentácia lieku- s odkazmi na vedeckú literatúru

PART 3 A SAFETY

- Introduction
- A.1. Identification of active substances
- A.2. Pharmacological studies
 - 2.1. Pharmacodynamics
 - 2.2. Pharmacokinetics
- A.3. Toxicological studies
 - 3.1. Single dose toxicity
 - 3.2. Repeat dose toxicity
 - 3.2.1 Long-term/Carcinogenicity studies
 - 3.3. Tolerance in target species of animal
 - 3.4. Reproductive toxicity, including teratogenicity
 - 3.4.1 Studies of the effect on reproduction
 - 3.4.2. Fetalotoxicity, including teratogenicity
 - 3.5. Mutagenicity
 - 3.6. Carcinogenicity

Samostatná (úplná) registračná dokumentácia lieku- s odkazmi na vedeckú literatúru

PART 3 A SAFETY

- **A.4. Studies of other effects**
 - 4.1. Special studies - Immunotoxicity
 - 4.2. Observations in humans
 - 4.3. Microbiological studies
 - 4.4. Studies on metabolites, impurities, other substances and formulation
 - LITERATURE OF TOXICITY
- **A.5. Assessment of the user safety**
 - LITERATURE OF USER SAFETY
- **A.6. Environmental risk assessment**
 - LITERATURE OF ECOTOXICITY

Samostatná (úplná) registračná dokumentácia lieku- s odkazmi na vedeckú literatúru

PART 3 B RESIDUE DOCUMENTATION

- **Volume 68. Notice to applicants, Veterinary medicinal products**
- **B.1. Product identification**
 - 1.1. Formulations used in depletion studies
- **B.2. Residue studies**
 - 2.1. Pharmacokinetics
 - 2.2. Depletion studies
 - 2.3. Maximum residual studies (MRLs)
 - 2.4. Establishment of withdrawal periods - *Stanovenie Ochranných lehôt:*
- **B.3. Analytical methods**
- **Conclusion to Volume 3**
- Literature to Volume 3

Samostatná (úplná) registračná dokumentácia lieku- s odkazmi na vedeckú literatúru

PART 4.1. - PRECLINICAL AND CLINICAL EVALUATION

- 4.1. Preclinical documentation
- 4.A.1. Pharmacology
- A.1. Pharmacodynamics
- A.2. Pharmacokinetics
- A.3. PK/PD analysis
- **4.1.B. Tolerance in target animals**
- 4.1.C. Resistance

Samostatná (úplná) registračná dokumentácia lieku- s odkazmi na vedeckú literatúru

PART 4.2. - PRECLINICAL AND CLINICAL EVALUATION

- 4.2. Clinical documentation
- EMEA/CVMP/627/01-Final
- ✓ **Dose determination studies**
- ✓ **Dose confirmation studies**
- ✓ Field studies
- **Summary of product characteristics (SPC)**
- Conclusion to Volume 4
- Literature to Volume 4

3. Realizácia a výsledky klinických skúšok liekov – stanovenie a potvrdenie dávky liekov:

a. *Dicrocoelium dendriticum*

- ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia

b. *Moniezia expansa*

- PRAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok

ALDIVERM 100 mg/ml perorální suspenze

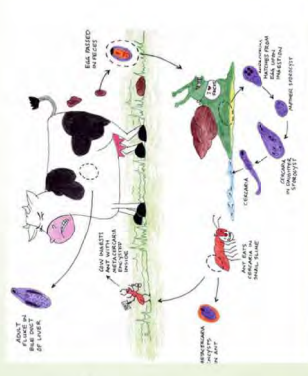
- Parazitózy vyvolané dospělci a vývojovými stádii gastrointestinálních a plicních hlístic, tasemnicemi a dospělci motolic jaterní u skotu a ovci.
- **U skotu je přípravek účinný proti následujícím druhům:**
- **Gastrointestinální hlístice:** *Haemonchus contortus*, *Ostertagia ostertagi* (včetně inhibovaných larev), *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus columbiformis*, *Nematodirus spathiger*, *Cooperia punctata*, *Cooperia oncophora*, *Bunostomum phlebotomum*, *Oesophagostomum radiatum*
- **Plicní hlístice:** *Dictyocaulus viviparus*
- **Tasemnice:** *Moniezia* spp.
- **Motolice:** *Fasciola hepatica* (dospělci)

ALDIVERM 100 mg/ml perorální suspenze

- U ovce je přípravek účinný proti následujícím druhům:
 - **Gastrointestinální hlístice:** *Haemonchus contortus*, *Ostertagia* spp., *Nematodirus spathiger*, *Trichostrongylus columbiformis*, *Chabertia* ovina, *Oesophagostomum* spp., *Cooperia* spp.
 - **Plicní hlístice:** *Dictyocaulus filaria*
 - **Tasemnice:** *Moniezia* spp.
 - **Motolice:** *Fasciola hepatica* (dospělci), *Dicrocoelium dendriticum*

a. *Dicrocoelium dendriticum* vývojový cyklus

- Juvenilní štádía *D. dendriticum* parazitují v žilcovodoch.
- Dospělé štádía a při silnější infekci aj juvenilní štádía nacházejíme ve větších žilcovodoch a aj v žilcovém mechlu.
- Dicrocoelie potřebují pro vývin dvoch medzihostitelov.
- Prvým sú nuchozemské slimáky. Tie prehltnú vajíčka s miracidiami, ktoré sa vyvíjajú v ich čreve a preniknú do pečene.
- Tu sa menia na materskú sporocystu, v ktorej vznikajú dcérske paracyty.
- O 3-4 mesiacev sa v dcérskych sporocystách vyvíjajú cirkária, ktoré prenikajú do plášťovej dutiny slimáka.
- Tu sa obažujú lepkavou sliznicou bielu hmotou a von sa vyvíjajú v chumáčoch, ktoré upievajú na vegetáciu.
- Druhým medzihostiteľom sú mravce, ktoré požírajú chumáčiky sliz vyvolované slimákom.
- Z čreva preniknú cirkária do telovej dutiny mravca, kde sa vyvíjajú a o 1-2 mesiace sa menia na invazívne metacekária.
- Histiella sa nakazia pesikulárnymi napadnutých mravcov, ktoré následkom poškodenia nervovej sústavy, zostávajú stlmno pichylené na vchole hávy, najmä pri nižšej teplote, ráno a večer.



ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC (*Dicrocoelium dendriticum*) PROTOKOL- INVESTIGATORI

PERSONNEL LIST

Person	Position	Company	Signature
PharmDr. Marián Dubaj	Sponsor	PharmaGal Ltd.	
MVDr. Miroslav Kocaj	Representative	PharmaGal Ltd.	
MVDr. Anna Rodajová, PHD.	Principle Investigator	PharmaGal Ltd.	
Doc. MVDr. Marián Várady, DSc	Investigator	Institute of Parasitology of the Slovak Academy of Sciences	
Doc. MVDr. Marián Várady, DSc	Investigator of the statistical part	Institute of Parasitology of the Slovak Academy of Sciences	
Jozef Pavlenka	Owner of animals	See Appendix of Protocol	

ALDIVERM 100 mg/ml oral suspension DOSE DETERMINATION STUDIES IN SHEEP (*Dicrocoelium dendriticum*) PROTOKOL ŠTÚDIE

- Popis:
- 1. Umiestnenie a rozdelenie prirodzene infikovaných zvierat do jednotlivých pokusných skupín
- 2. Aklimatizácia zvierat
- 3. Laboratórna diagnostika ochorenia.
- Odber vzoriek trusu na stanovenie počtu vajíčok vo truse (FEC) v dňoch -8, -6, -3 a 0 pred liečbou a 2, 4, 8, 14 a 30 dní po liečbe.
- 4. Podávanie lieku zvieratám individuálne kalibrovanou striekačkou
- Štúdia č. 1: STANOVENIE DÁVKY – 10 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti, 15 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti a 20 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti.)

ALDIVERM 100 mg/ml oral suspension
DOSE CONFIRMATION STUDIES IN SHEEP
(Dicrocoelium dendriticum)
PROTOKOL ŠTÚDIE

- Štúdia č. 2: POTVRDENIE DÁVKY – 15 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti [Dvojité kontrolovaný kríkový test]
- Terapeutická účinnosť lieku sa hodnotí na základe pat-anatomickej príavy na detekciu a izoláciu motolic z pečene, žlčníka a prvých 3 – 4 m tenkého čreva.
- Načasovanie a frekvencia pozorovania účinnosti
- 1. odber vzoriek opísaných v bode 3
- 2. zaznamenávanie teploty a vlhkosti vzduchu každý deň počas celej štúdie.
- 3. pozorovanie a zaznamenávanie počtu vyličených, zlepšených, nevyličených a uhynutých zvierat.
- 4. pozorovanie a zaznamenávanie možného výskytu lokálnych a celkových neočakávaných udalostí a vedľajších účinkov.
- zvieratá z testovaných a kontrolných skupín usmrtené na detekciu a izoláciu motolic z pečene, žlčníka a prvých 3 – 4 m tenkého čreva 14. dňa po liečbe a chránené pred infekciou a 30. deň vystavené infekcii - reinfekcia po liečbe – PERZISTENTNÁ ŠTÚDIA.
- Vyhodnotiť terapeutickú účinnosť štúdií na základe pat-anatomických vyšetrení

ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia
ŠTÚDIE ŠTANOVENIA DÁVKY U OVIEC
(Dicrocoelium dendriticum)

PROTOKOL –Výsledky na základe počtov dospelých D. dendriticum

Group	1	2	3	4	5	6	Geometric mean	Efficacy %	P value
Ac14	893	1256	779	1339	1117	796	1007		
Ac30	754	1859	667	982	459	807	835.5		
At1014	654	309	128	368	287	254	297.5	70.45***	0.0002
At1030	548	253	311	335	401	118	296.8	64.47*	0.0174
At1514a	18	91	124	57	33	67	54.29	94.60***	P<0.0001
At1530a	91	27	21	66	84	71	52.23	93.74**	0.0016
At1514b	64	182	15	32	38	27	42.31	95.79***	P<0.0001
At1530b	105	169	31	15	143	121	72.3	91.34**	0.0022
At2014	8	16	11	57	27	6	15.33	98.47***	P<0.0001
At2030	2	21	18	43	6	18	12.33	98.52**	0.0011

ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia
ŠTÚDIE ŠTANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Dicrocoelium dendriticum)
PROTOKOL- POKUSNÉ SKUPINY

STUDY No. 1: Dose-determination (ALDIVERM 100 mg/ml)									
Type of study	At1014	At1030	At1514	At1530	At1514	At1530	At1514	At1530	Ac14
Group No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
No. of animals									
Dose of albendazole / kg bw	10 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	Control
STUDY No. 2: Dose-confirmation (ALDIVERM 100 mg/ml)									
Group No.	At1014	At1030	At1514	At1530	At1514	At1530	At1514	At1530	Ac14
Group No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
No. of animals									
Dose of albendazole e/ kg bw	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg	Control

ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia
ŠTÚDIE ŠTANOVENIA DÁVKY U OVIEC
(Dicrocoelium dendriticum)
PROTOKOL -Výsledky

Group	14 day			30 day		
	No. D. dendriticum (mean)	No. D. dendriticum (min-max)	Efficacy (%)	No. D. dendriticum (mean)	No. D. dendriticum (min-max)	Efficacy (%)
At1014	297.5	128-654	70.45***			
At1030	54.29	18-124	94.60***	296.8	118-548	64.47*
At1530a						
At1514a						
At1514b	42.31	15-182	95.79***	52.23	21-91	93.74**
At1530b						
At2014	15.33	6-57	98.47***	72.3	15-169	91.34**
At2030				12.33	6-43	98.52**

ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia
ŠTÚDIE POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(*Dicrocoelium dendriticum*)

PROTOKOL –Výsledky na základe počtov dospelých *D. dendriticum*

Group	Animals No.						P value
	1	2	3	4	5	6	
Bc14	1411	894	568	1305	845	987	
Bc30	640	568	1126	784	1072	1599	
B114a	68	101	81	103	31	39	93.31***
B30a	29	77	149	25	35	63	94.32***
B114b	16	89	125	61	39	64	94.28***
B30b	144	79	25	50	64	89	92.73***

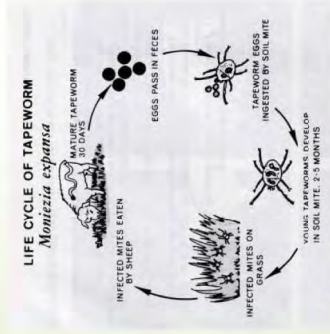
ALDIVERM 100 mg/ml perorálna suspenzia
ŠTÚDIE POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(*Dicrocoelium dendriticum*)
PROTOKOL -Výsledky

Group	14. day			30. day		
	No. D. dendriticum (mean)	No. D. dendriticum (min. - max)	Efficacy (%)	No. D. dendriticum (mean)	No. D. dendriticum (min. - max)	Efficacy (%)
B114a	64.09	31-103	93.31***			
B30a				51.35	25-149	94.32***
B114b	54.81	16-125	94.28***			
B30b				65.78	25-144	92.73***

ALDIVERM 100 mg/ml perorální suspenze
Dávkovanie:

- Jednorázové perorální podání pomocí kalibrované stříkačky nebo dávkovače.
- Před použitím protřepat. **Přípravek neředit.**
- **Skot:**
- Hlístice gastrointestinálního traktu, plicnívky a tasemnice: **7.5 mg** albendazolu/kg ž. hm. (tj. 7,5 ml suspenze/100 kg ž. hm.).
- Motolice *Fasciola hepatica* a hlístice *Ostertagia ostertagi* (inhibované larvy): **10 mg albendazolu**/kg ž. hm. (tj. 10 ml suspenze/100 kg ž. hm.).
- **Ovce:**
- Hlístice gastrointestinálního traktu, plicnívky a tasemnice: **5 mg albendazolu**/kg ž. hm. (tj. 0,5 ml suspenze/10 kg ž. hm.).
- Motolice *Fasciola hepatica* (dospělci): **10 mg albendazolu**/ kg ž. hm. (tj. 1 ml suspenze/10 kg ž. hm.).
- *Dicrocoelium dendriticum*: **15 mg albendazolu**/kg ž. hm. (tj. 1,5 ml suspenze/10 kg ž. hm.).

b. Moniezia expansa
Vývojový cyklus pásomnice



- *M. expansa* dosahuje dĺžku 6 – 10 m a šírku do 1,5 cm.
- Skolex je malý so 4 príslavkami.
- Články strobily široké 1,5 mm a dlhé 3 mm bývajú biele až žltkasté.
- K vývoju potrebuje jedného medzihostiteľa.
- Vajíčka na trávě požírajú roztoče (Oribatel).
- Onkofécia preniká do ľavej dušiny roztoča a o 2-3 mesiace sa mení na cysticerkoida.
- Prežúvavce sa nakazujú na pastve pričítím roztočov spolu s trávou.
- **Prepadlná perióda trvá okolo 4 - 6 týždňov a po 3 mesiacoch pásomnice hostiteľa spontánne opúšťajú.**
- Cysticerkoidy prezimujú zimu v roztočoch.

PRAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
Program pokusu

- Testovaný parazit: *Moniezia expansa*
Medzihostiteľ: roztok z čeľade Oribatidae

- **PRED LIEČBOU:**

- Deň -9 : 1. Umiestnenie testovaných zvierat do ovčiny.

- 2. Odber vzoriek trusu:

Na zadné končatiny pokusných zvierat sa upevnia fekálne zberné vaky (Mc Master). Individuálne vzorky trusu sa odoberali každých 12 hodín za účelom stanovenia počtu vajčiek, článkov tela, proglotid, alebo hlavičky s krkom pásomnic oviec *Moniezia expansa* pred aplikáciou lieku (-48, -12 a 0 hodín)

- Rozdelenie a označenie testovaných zvierat podľa liečebných skupín.

Rozdelenie oviec do pokusných skupín a stanovenie účinnosti
testovaných liekov na - *M. expansa*
zbieraním trusu do McMaster vakov



PRAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
Farma: Veľké dravce



PRAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
Program pokusu

- **Deň 0:** 1. Terapia liekmi

- 2. Na zadné končatiny pokusných zvierat sa upevnia fekálne McMaster zberné vaky.
- 3. Odber vzoriek trusu 12 hodín po liečbe:

- **Deň 1:** 1.Odber vzoriek trusu 24 hodín po liečbe.

- **Deň 2 :** 1.Odber vzoriek trusu 48 hodín po liečbe.

PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
Proglotidy v truse oviec.



PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
Cieľ:

- **Stanovenie a potvrdenie dávky** praziquantelu na eradikáciu pásomnice *Moniezia expansa* u oviec po aplikácii samotného praziquantelu.
- Dávka praziquantelu: 2 mg/kg ž.hm, **3,75 mg/kg ž. hm** a 6 mg/kg ž. hm
- Zvieratá boli chránené pred reinfekciou a odporazené: **14 dní po liečbe**
- Spôsob podania injekčného prípravku: a) **subkutánne** a b) **perorálne**

PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
Pitva – 14 dní po liečbe



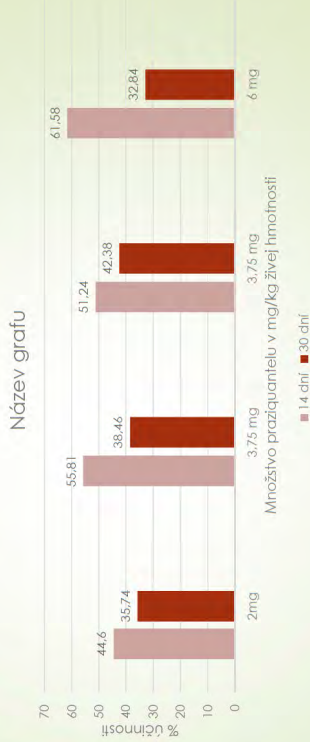
PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
Cieľ:

- **Stanovenie perzistentnej/pretrvávajúcej účinnosti lieku** po opakovanom vystavení liečených oviec **prírodzenej invázii počas 14 dní**, ktorá najviac stimuluje podmienky aké sa vyskytujú v prírode.
- Zvieratá boli odporazené: **30. deň po aplikácii lieku**
- Spôsob podania injekčného prípravku: a) **subkutánne** a b) **perorálne**
- **Sledovať celkové nežiaduce účinky lieku po aplikácii a v mieste aplikácie:**
 - celkové príznaky: klinicky
 - v mieste vpichu : histologický

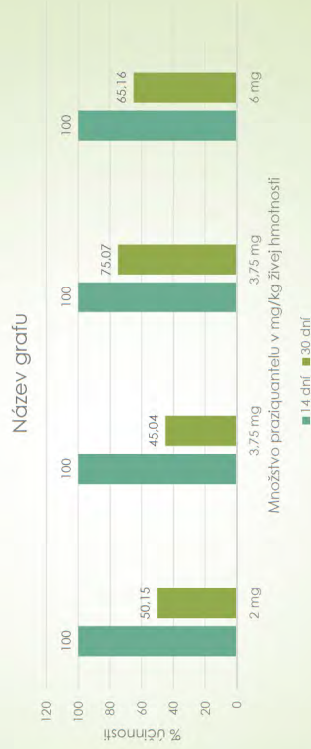
PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
 Pítva – 30 dní po liečbe



PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
 Po perorálnom podaní



PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok
ŠTÚDIE STANOVENIA A POTVRDENIA DÁVKY U OVIEC
(Moniezia expansa)
 Po subkutánnom podaní



Záver perzistentnej štúdie.

- PAZIMEX 46,9 mg/ml injekčný roztok - Praziquantelum
- Účinnok po 30 dňoch od aplikácie lieku v zamorenom prostredí : 60,05%
- Prvý výskyt ochorenia má íbňuňuň sa zisťuje už v polovici mája a do júla stúpa. V júni sa objavujú klinické príznaky.
- Prato odporúčame:
- Jarná dehelmintizácia: bahňia a jahňat je pred vyhňaním na pašu (najneskôr do polovice apríla).
- Ďalšia dehelmintizácia s cieľom tľmenia maximálnej parazitárnej invadovanosti je nutné zopakovať za mesiac od poslednej aplikácie u všetkých vekových skupín najneskôr do začiatku júna.
- V extrémne zamorených chovoch sa doporučuje zopakovať dehelmintizáciu v mesačných intervaloch až do ukončenia pasťvy na jeseň.
- Jesenná dehelmintizácia zabezpečí minimálnu premorenosť zvierat v priebehu zimného ustajnenia

4. Pohľad do budúcnosti: Nové liekové formy a ich kombinácie

- **LEVIZAN perorálna suspenzia** – levamisol, oxcyclozanid
- Hovädzí dobytok, ovce
- Fáza vývoja: predklinické skúšanie, stabilizácia liekovej formy
- **MOXIDIN inj. + ďalšie liekové formy – moxidectín**
- Hovädzí dobytok, ovce
- Fáza vývoja: vývoj a formovanie zloženia rôznych liekových foriem

LEVIZAN perorálna suspenzia Levamisole hydrochloride, oxcyclozanide

- **Hovädzí dobytok:**
- Gastrointestinálne obľé červy: ***Haemonchus contortus***, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus columbiformis*, *Cooperia punctata*, *Cooperia oncophora*, *Nematodirus spathiger*, *Bunostomum phlebotomum*, *Oesophagostomum radiatum*.
- Plúcne červy: *Dictyocaulus viviparus*
- Motollice: *Fasciola hepatica*, ***Paramphistomum* spp.**
- Pásmnice: ***Moniezia expanza***

LEVIZAN perorálna suspenzia Levamisole hydrochloride, oxcyclozanide

- **Ovce:**
- Gastrointestinálne obľé červy: ***Haemonchus contortus***, *Ostertagia* spp., *Nematodirus spathiger*,
- *Trichostrongylus columbiformis*, *Chabertia ovina*, *Oesophagostomum* spp., *Cooperia* spp., *Bunostomum* spp.
- Plúcne červy: *Dictyocaulus filaria*
- Motollice: *Fasciola hepatica*, ***Paramphistomum* spp.**
- Pásmnice: ***Moniezia expanza***

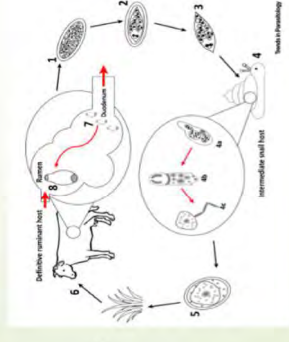
LEVIZAN perorálna suspenzia Paramphistomatóza (bachorová motoličnatosť)

- **Pôvodca:**
- *Paramphistomum* spp.
- ***Paramphistomum daubneyi*/*Calicopharon daubneyi***
- Dospelé parazity majú hruškovitý tvar, sú ružové alebo červené, dlhé až 15 mm a prichytávajú sa k výstelke bachora. **Dospelé paramfistómy nespôsobujú zjavné ochorenie** a možno ich nájsť vo veľkom počte.
- **Nezrelé formy sa nachádzajú v dvanástniku** a majú dĺžku 1 – 3 mm a niekedy sa prisávajú aj na ileálnu sliznicu pomocou veľkej zadnej prísavky.
- **Závažnosť ochorenia súvisí od toho tým, ako hlboko sa nezrelé paramfistómy zavrtávajú do sliznice a submukózných vrstiev.**

LEVIZAN perorálna suspenzia Paramfistomatóza (bachorová motoličnatosť)

- **Zdravotné problémy** napadnutých prežúvavcov sú spôsobené prevažne **juvenilnými štádiami**, ktoré poškadzujú sliznicu tenkého čreva a spôsobujú krvácaniny až nekrotické zmeny.
- Medzi klinické príznaky patria anorexia, polydipsia hnačky a infekcie, ktoré môžu viesť až k úplnému zlyhaniu organizmu.
- **Vysoká mortalita.**
- Najväčšie problémy bývajú u **kôz**, pretože v ich črevách strávia juvenilné štádiá približne o 14 dní dlhšiu dobu ako u ostatných druhov prežúvavcov.
- V prípade napadnutia dospelými jedincami dochádza k poškodeniu bachorového epitelu.
- Klinické príznaky sa zvyčajne obmedzujú na **mladý dobytok**.
- **Kozy a ovce zostávajú náchylné po celý život.**

5. Paramfistomatóza (bachorová motoličnatosť) Vývojový cyklus



- Vajíčka paramfistómov sa vylučujú trusom.
- Vývoj paramfistomatóz prebieha mimo tela hostľa.
- Vajíčko, ktoré je vylúčené trusom, sa musí dostať do vody.
- Tu dôjde k vývoju embrya (*Miracidium*), ktoré napadá slímky (*Galba truncatula*) y ktorého sa pomnoží a **cerkárie** sa presunú späť do vody.
- Vo vodnom prostredí sa uchýlia na tráve a vo forme metacekárií čakajú na spásenie cieľovým hositeľom.
- V hositeľovi mladé motolice **excystujú** a zostávajú v tenkom čreve 3 – 6 týždňov, kým migrujú cez reťukum do bachora.
- Vajíčka produkujú 7 – 14 týždňov po infekcii.

LEVIZAN perorálna suspenzia Paramfistomatóza (bachorová motoličnatosť)

- **Prevenencia:**
- Ako jedna z možností ochrany zvierat pred ochorením paramfistomatózou je **ošetenie pastvín** a zabránenie vývoja embryí v medzihositeľovi. Plovaťka malá - *Galba truncatula*.
- Keďže sú slímky viazané na vlhké, vodné prostredie, tak jednou z možností je **vysušenie pastvín**, alebo **zabránenie prístupu k prirodzeným vodným zdrojom**, ako sú riečce alebo stojaté vodné plochy.
- V prípade podmačkaných pastvín ich možno odvodniť alebo ak sú tieto časti nižšie ako okolie terén, tak ich možno zasypať alebo ohradiť **pomocou prenosných elektrických ohradníkov**.
- Dôležitým hľadiskom pre **minimalizáciu výskytu medzihositeľov** je tiež správna **inštalácia napájacieho**, pretože tie môžu byť zdrojom vlhkosti v ich okolí, a preto tu môže dôjsť k zvýšenému výskytu slímok.
- Napadnutie motolicou bachorovou sa diagnostikuje pomocou **klinických príznakov a následne vyšetrením trusu**.

LEVIZAN perorálna suspenzia Paramfistomatóza (bachorová motoličnatosť)

- **Terapia:**
- Zvieratá napadnuté motolicou bachorovou možno **liečiť liekmi zo skupiny salicylanilidov**.
- Zvieratá, ktoré sú napadnuté **juvenilnými štádiami**, ako aj **dospelými jedincami motolic**, možno liečiť pomocou **oxyklozanidu**.
- Môžu sa tiež použiť lieky obsahujúce **niklosamid**. Nevýhoda aplikácie prípravkov s niklosamidom je, že dochádza k ničeniu iba vývojových štádií a na **dospelé štádiá** táto látka vôbec nepôsobí.
- Súčasne sa s liečbou prežúvavcov tiež odporúča vykonávať **ošetenie pastvín** a ich **vysušanie**, aby sa **znížilo riziko výskytu medzihositeľa**.

LEVIZAN perorálna suspenzia

DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

- **Jednorazové perorálne** podanie pomocou kalibrovaneho dávkovača, alebo striekačky.
- Pred použitím pretrepať!
- **Doporučená dávka: 7,5 mg levamizolu hydrochloridu/kg živej hmotnosti** a **15 mg oxyklozanidu/kg živej hmotnosti** t.j. **7,5 ml lieku na 45 kg živej hmotnosti** pre ovcu a **75 ml lieku na 450 kg živej hmotnosti** pre hovädzí dobytok.

LEVIZAN perorálna suspenzia Levamisole hydrochloride, oxyclozanide

- **OCHRANNÁ LEHOTA(-Y) - odporúčané**
- Hovädzí dobytok: Mäso a vnútornosti: 5 dní.
- Ovce: Mäso a vnútornosti: 5 dní
- **Gravidita a laktácia:**
- Produkt sa môže **bezpečne podávať gravidným alebo laktujúcim** zvieratám. Je však potrebné postupovať opatrne pri liečbe silne gravidných zvierat a zvierat vystavených stresu z nepriaznivých poveternostných podmienok, nesprávnej výživy, manipulácie atď.

Celkové zhrnutie

Aldiverm 10 mg/ml perorálna suspenzia – albendazol

- Dicrocoelium dendriticum: 10 mg albendazolu/kg ž. hm. - 64,47%
- 15 mg albendazolu/kg ž. hm. - 95,75%**
- 20 mg albendazolu/kg ž. hm. - 98,47%

PRAZIMEX 44,9 mg/ml injekčný roztok – praziquantel

- Moniezia expansa:
- perorálne podanie: 2, 3,75 a 6 mg praziquantelu/ kg ž. hm. - 44,6%, 55,81% a 61,58%
- **subkutánne podanie, 2, 3,75 a 6 mg praziquantelu/ kg ž. hm. - 100%, 100% a 100%**

LEVIZAN perorálna suspenzia – levamisol, oxyklozanid

+ účinkuje na rezistentné kmene Haemonchus contortus a Paraphistomum spp u HD, oviec a kôz





Rezistencia na antihelmintiká- diagnostika, in vivo a in vitro testy, situácia vo svete

Prof. MVDr. Marián Várady, DrSc.
Parazitologický ústav SAV, v.v.i.



Anthelmintika a udržateľný boj s parazitmi u prežvýkavcov
14.10. 2025

<https://pau.saske.sk/staff-list/varady/>



Dnešná agenda

- 01 REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ
- 02 REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ –
VÝSKYT A ROZŠÍRENIE
- 03 REZISTENCIA NA
ANTHELMINTIKÁ - DIAGNOSTIKA
- 04 ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI
RIEŠENIA



1 REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ

REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ

Dedičná zmena v schopnosti parazitov prežiť terapiu antiparazitika

- **Rezistencia** - schopnosť hematódov prežiť terapiu odporúčanou dávkou liečiva, hoci predtým boli na túto dávku citlivé (Sangster, 1999)
- **Rezistencia** vzniká keď časť parazitárnej populácie prežije liečbu bežne účinnou dávkou antihelmintika (Prichard, 1994; Kaplan et al., 2023).
- Vzniká v dôsledku mutácií v genome, zvyčajne polymorfizmov jedného nukleotidu, ktoré vedú k zmene kódovania na príslušnej pozícii v proteíne
- **Vedľajšia rezistencia** - parazity rezistentné voči jednému liečivu sú takisto rezistentné aj voči ostatným liečivám v rámci tej istej skupiny antihelmintík s rovnakým mechanizmom účinku
- **Polyrezistencia** - parazity sú súčasne rezistentné voči viacerým liečivám s odlišným mechanizmom účinku

REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ

ISAAC NEWTON

1643-1727



ZÁKON AKCIE A REAKCIE

Ak pôsobí jedno teleso na druhé silou (akcia), pôsobí tiež druhé teleso na prvé silou (reakcia), ktorá je rovnako veľká a opačného smeru.

REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ

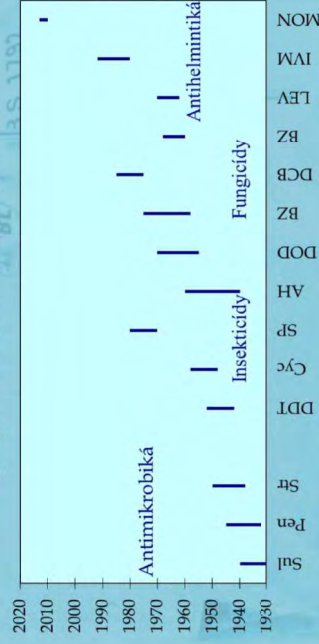
AKCIA A REAKCIA

- Akcia (terapia liečivom)
- Reakcia (vznik odolnosti – rezistencie)



REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ

Vývoj rezistencie voči liečivám



2 REZISTENCIA NA ANTHELMINTIKÁ VÝSKYT A ROZŠÍRENIE



REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

Výskyt a rozšírenie - prvé prípady rezistencie

- Prvý prípad- USA – Haemonchus contortus - lokalizácia v sleze malých prežúvavcov - rezistencia na fenotiazín (1957)
- Tiabendazol: 1961, rezistencia – ovce, USA
- začiatok 80. rokov - Európa - Švajčiarsko - H. contortus
- Tetrahydropiromidíny (levamisol): rezistencia je menej rozšírená, Austrália, Nový Zéland
- Ivermektín: koniec 80. rokov - Južná Afrika - H. contortus

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

Výskyt a rozšírenie - nematódy s najčastejším výskytom rezistencie

- malé prežúvavce**
- Haemonchus contortus
- Teladorsagia circumcincta
- Trichostrongylus spp.
- Nematodirus spp.
- kone**
- malé strongily z podčelade Cyathostominae

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

Výskyt a rozšírenie - geografický prehľad výskytu rezistencie

OEI prieskum 1999 (Office International des Epizooties)

- 155 členských krajín – 77 zapojených do prieskumu
- rezistencia na antiparazitiká bola zistená v 55 % krajín
- z toho 86 % potvrdilo rezistenciu na antihelmintiká



REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

Výskyt a rozšírenie - Austrália 1999 versus 2007

1999

- BZ 85 % fariem
- LEV 65 % fariem
- ML 0 % fariem

2007

- BZ 90 % fariem
- LEV 80 % fariem
- ML 70 % fariem

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

Výskyt a rozšírenie – „Budúcnosť“



International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance
Volume 24, April 2024, 100527

Revisiting anthelmintic resistance in sheep flocks from São Paulo State, Brazil

Cesar C. Bassette ^{a,1}, Ana Cláudia A. Albuquerque ^b, José Gabriel G. Lima ^c, Natana M. Marinho-Silva ^d, Mariana L.E. Chiodor ^e, Homêrinda J.S. Bello ^a, Mateus O. Melo ^f, Simone C.M. Niclusa ^g, Alessandro F.T. Amorante ^h, Ana Carolina S. Chagas ^a

nematode from faecal cultures. The mean efficacy of albendazole was 40%. Only in two farms, levamisole presented a relatively high percentage of reduction in the FECRT about 90%, while ivermectin and moxidectin presented the worst mean efficacy of 34% and 21% among all farms, respectively. Like other anthelmintics, clorsantel demonstrated low efficacy (63%) across all farms evaluated. Monepantel presented an overall mean efficacy of 79%, but it was the only anthelmintic that presented efficacy ≥95% in five farms. The results revealed that gastrointestinal nematodes with multiple anthelmintic resistance were prevalent in all 15 sheep herds. The research suggests that nematodes are becoming

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

Výskyt a rozšírenie – situácia na Slovensku



9 %

1992-1993

2003-2004

2011-2012 (ML s)

2023 (5 z 8) ML



0 %

1992-1993,

2014-2016

1998-2000



55 %

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

DIAGNOSTIKA

Prečo potrebujeme detegovať rezistentné parazity?

Potrebujeme zistiť či antihelmintiká, ktoré sa na danej farme používajú sú účinné

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

3 PREZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ - DIAGNOSTIKA



REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

DIAGNOSTIKA

- Tri prístupy:
- **In vivo:** Faecal Egg Count Reduction Test
- **In vitro:** Egg Hatch Assays/ Larval Development Test
- **Molekulárne testy:** (AS-PCR, RT-PCR, Pyrosequencing)

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

DIAGNOSTIKA

In vivo metódy

Test redukcie počtu vajíčok v truse (FECRT)

Kontrolný test

In vitro metódy

Test liahnutia vajíčok (EHT)

Test vývinu lariev (LDT)

Test paralyzy lariev

Test pohyblivosti lariev

Test inhibície príjmu potravy larvami

Molekulárne testy

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

In vivo metódy

Test redukcie počtu vajíčok v truse (FECRT) (Coles a kol. 2006)

- Test vhodný na stanovenie rezistencie voči všetkým antihelmintikám
- Použitelný pre všetky druhy nematódov, ktoré vylučujú vajíčka v truse
- Poskytuje odhad účinnosti antihelmintík porovnaním počtu vajíčok nematódov pred a po liečbe zvierat
- Percento redukcie vajíčok v truse < 95-98 % - podozrenie na prítomnosť rezistentných parazitov v stáde
- Pri pozitívnom výsledku je dôležité určiť rod a druh rezistentných parazitov larválnou kultiváciou

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

In vitro metódy

Test liahnutia vajíčok (EHT) (Coles a kol. 2006)

- Ovocídna vlastnosť benzimidazolov a schopnosť vajíčok rezistentných kmeňov embryonovať a liahnúť sa vo vyššej koncentrácii benzimidazolového antihelmintika než je to u citlivých kmeňov nematódov
- Vajíčka získané z trusu sa inkubujú pri teplote 27 °C 48 hodín v rôznych riedeniach antihelmintika
- Hodnota ED₅₀ – koncentrácia, v ktorej sa vyliahne 50% lariev a 50% uhynie vo vajíčkach v rôznych štádiách vývoja
- Testovaný kmeň sa považuje za rezistentný voči benzimidazolovým antihelmintikám, ak ED₅₀ je väčšie ako 0,1 µg.ml⁻¹

REZISTENCIA NA ANTIHELMINTIKÁ

In vitro metódy

Test vývinu lariev (LDT) (Coles a kol. 2006)

- Metóda je založená na schopnosti lariiev prežívať a vyvíjať sa v prostredí s rôznou koncentráciou anthelmintika
- Inkubácia lariiev prvého štádia v 12-tich rôznych koncentráciách testovaného anthelmintika počas 7 dní
- Po inkubácii sa určí počet lariiev prvého (L1), druhého (L2) a tretieho štádia (L3) v jamkách pri jednotlivých koncentráciách anthelmintík ako aj v kontrolných jamkách
- Hodnoty LD50/LD99 (koncentrácia anthelmintika, pri ktorej sa 50 %, resp. 99 % vajíčok nevyvinie do štádia L3)
- Výhoda » možnosť súčasne zistiť účinnosť troch širokospektrálnych anthelmintík

In vitro metódy - Izolácia vajíčok zo vzoriek trusu



ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

PREDCHÁDZANIE VZNIKU REZISTENCIE

4 ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA



ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

Predchádzanie vzniku rezistencie

- správne dávkovanie
- frekvencia podávania antihelmintika
- striedanie používaných antihelmintík
- vhodné chovateľské a pastevné metódy
- opatrenia pri presunoch zvierat (import zvierat)
- pravidelné vyšetrenie na prítomnosť rezistentných kmeňov

ALTERNATÍVY A MOŽNOSTI RIEŠENIA

- použiť liečivo s iným mechanizmom účinku
- zlepšiť účinnosť prostredníctvom vyššej dostupnosti liečiva v organizme
- nechemoterapeutická kontrola parazitov
- použitie prírodných látok obsahujúcich taníny s antihelmintickým účinkom
- suplementácia proteínmi
- suplementácia stopovými prvkami (Zn, Se, Cu)
- použitie prírodných látok

Ďakujem Vám za pozornosť



INSTITUTE OF
PARASITOLOGY SAS
KOŠICE

Molekulární mechanismy anthelmintické rezistence

„Anthelmintika a udržitelný boj s parazity u přežvýkavců“
14.10.2025

Petra Matoušková

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK



Výzkumná skupina pro studium mechanismů xenobiotické rezistence

• Rozvoj rezistence u helmintů



• Účinnost, toxicita a biotransformace potenciálních anthelmintik



Výzkumná skupina pro studium mechanismů xenobiotické rezistence

• Anthelmintika v životním prostředí



Anthelmintika

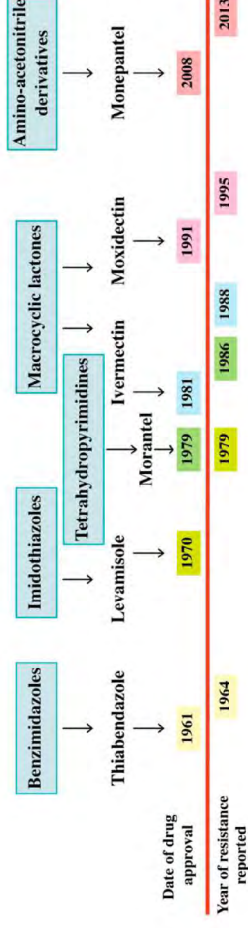
- Benzimidazoly
- Imidothiazoly
- Makrocyclické laktony
- Aminoacetonitřily

..a další



Anthelmintická rezistence

= dědičná ztráta nebo snížení citlivosti populace na léčbu



- Vlasovka slezová (*H. contortus*): velmi „úspěšná“

Osud léčiva v organismu

- **Farmakodynamika** – co lék dělá tělu – jak a kde působí (vazba na receptory-aktivace, blokáce; inhibice enzymů, iontové kanály, transportní systémy přes membrány...)
- **Farmakokinetika** – co tělo dělá léku (ADME) (adsorpce, distribuce, metabolismus, exkrece)

Molekulární mechanismy rezistence

- **Farmakodynamické** (target-site resistance)
 - změna cílového místa (struktury/počtu)
- **Farmakokinetické** (non-target-site resistance)
 - změny „jinde“ – omezení vstupu
 - účinnější metabolizace
 - zvýšený eflux

Molekulární mechanismy rezistence

■ Farmakodynamické (target-site resistance)

– změna cílového místa (struktury/počtu)

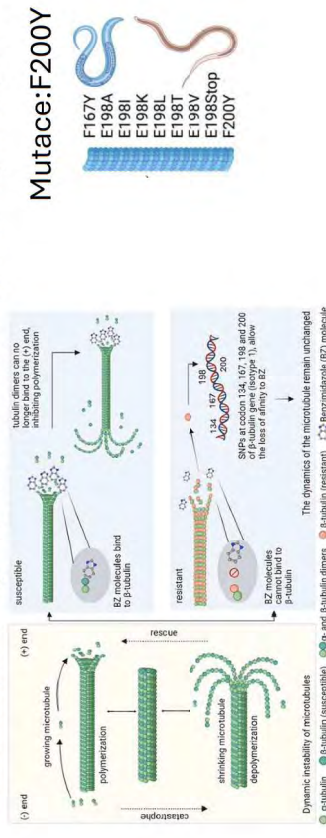
→ Nutné znát cílové místo

(molekulární mechanismus účinku)

Farmakodynamické molekulární mechanismy rezistence

Benzimidazoly

- vazba na β -tubulin, prevence polymerizace a tvorby mikrotubulů
- strukturální integrita, buněčné dělení, porušený transport živin (glukózy)

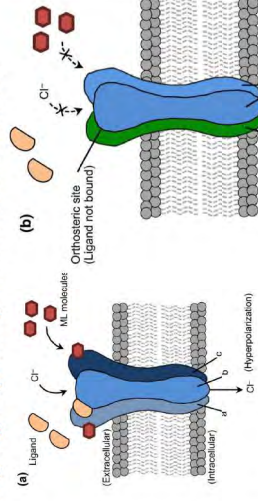


Farmakodynamické molekulární mechanismy rezistence

Makrocyclické laktony (IVM, MOX)

- agonisté ligandem-aktivovaných chloridových kanálů

→ inhibice faryngeálního pumping (polykání), neuromuskulární paralýza, inhibice reprodukce

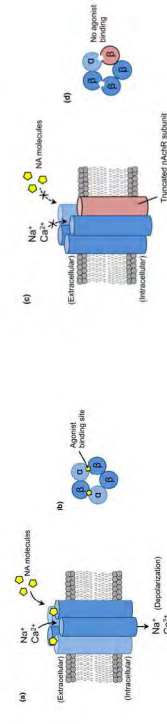


-mutace / snížená exprese podjednotek

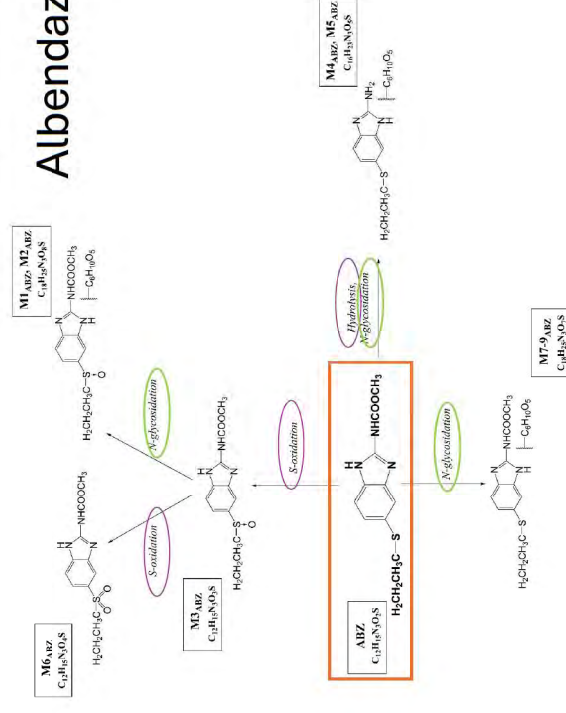
Farmakodynamické molekulární mechanismy rezistence

Imidothiazoly, tetrahydropyrimidiny (leva, pyr)

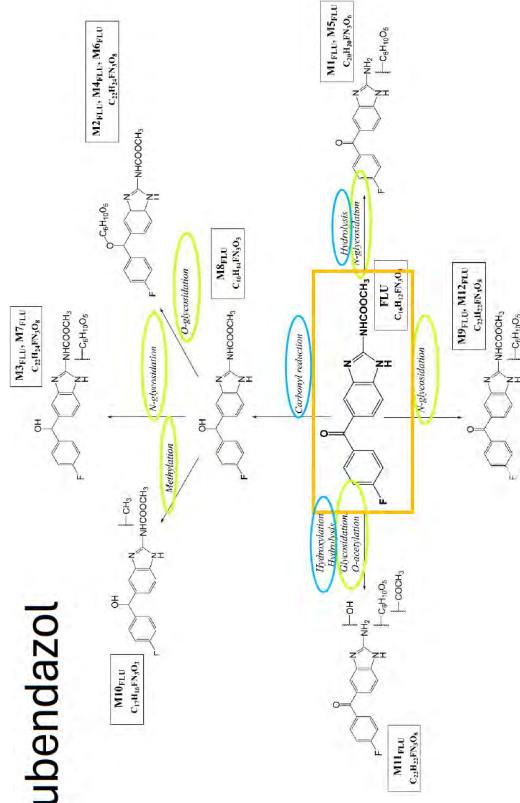
- agonisté nikotin-acetylcholinových receptorů (nAChRs)
- Neuromuskulární depolarizace a spastická paralýza



- snížená tvorba nebo zkrácené formy ACh podjednotek



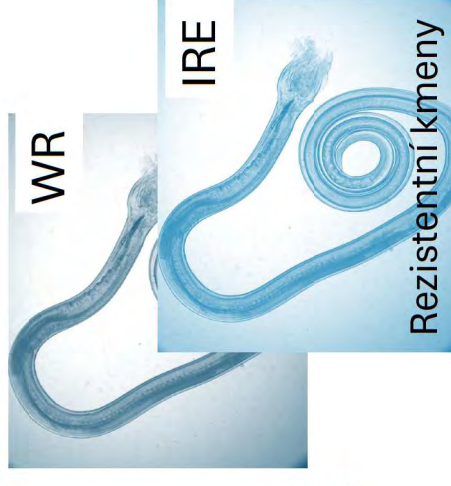
Flubendazol



Vlasovka slezová (*Haemonchus contortus*)



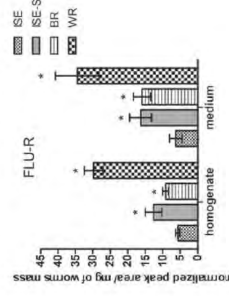
Citlivý kmen



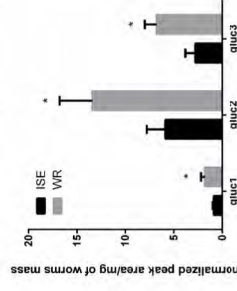
Farmakokinetické molekularní mechanismy rezistence

➤ **Zvýšená metabolizace v rezistentním kmeni *H. contortus***

redukce flubendazolu

Vokřál et al. *Parasitology*, 2012Vokřál et al. *Veterinary Parasitology*,
2013

N-glykosidace albendazolu

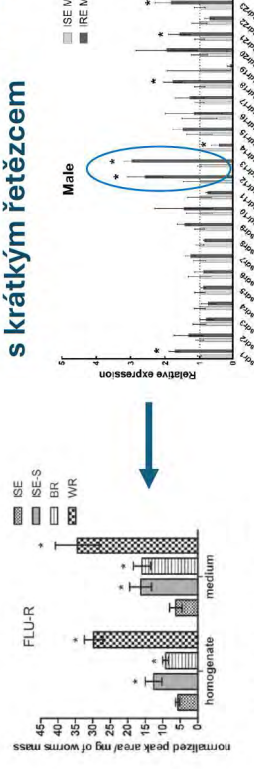
Vokřál et al. *Veterinary Parasitology*,
2013

Farmakokinetické molekularní mechanismy rezistence

➤ Zvýšená metabolizace v rezistentním kmeni *H. contortus*

redukce flubendazolu

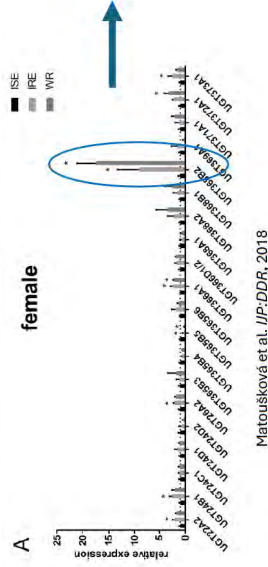
reduktázy/dehydrogenázy s krátkým řetězcem

Vokřál et al. *Parasitology*, 2012Štěrbová et al. *Veterinary Research*, 2023

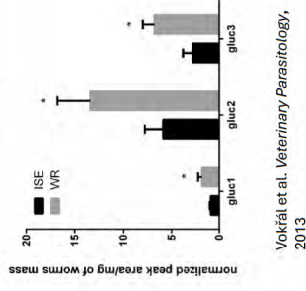
Farmakokinetické molekularní mechanismy rezistence

➤ **Zvýšená metabolizace v rezistentním kmeni *H. contortus***

UDP-glykosyltransferázy

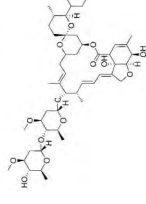


N-glykosidace albendazolu

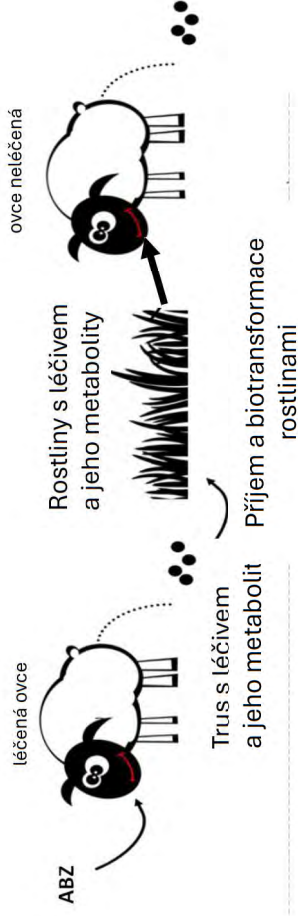


Farmakokinetické molekularní mechanismy rezistence

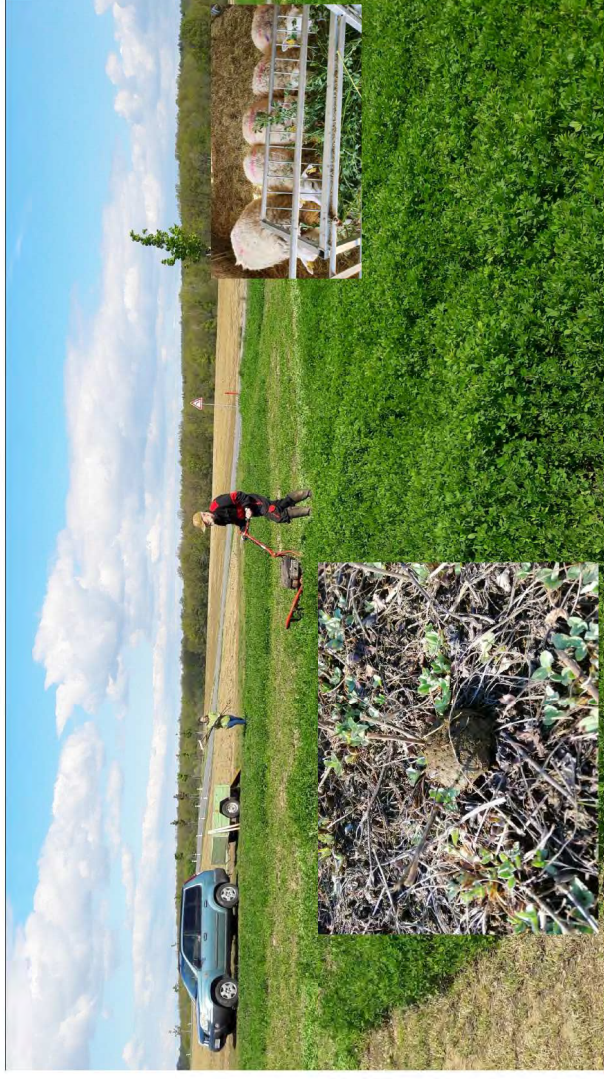
- Makrocyclické laktony: Ivermektin – není vlasovkou metabolizován



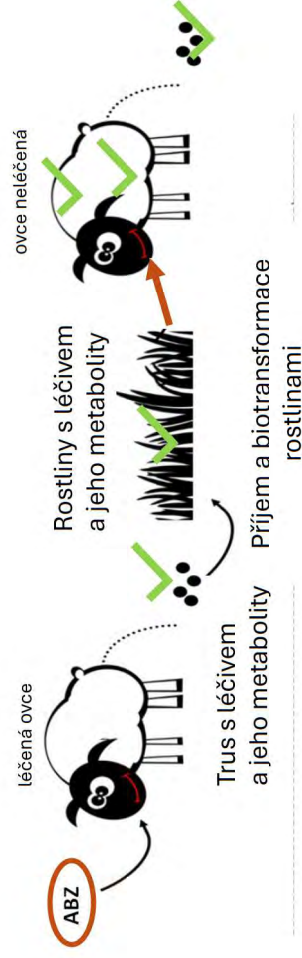
Cirkulace anthelmintik



Navrátilová et al., *Environmental Pollution*, 2021

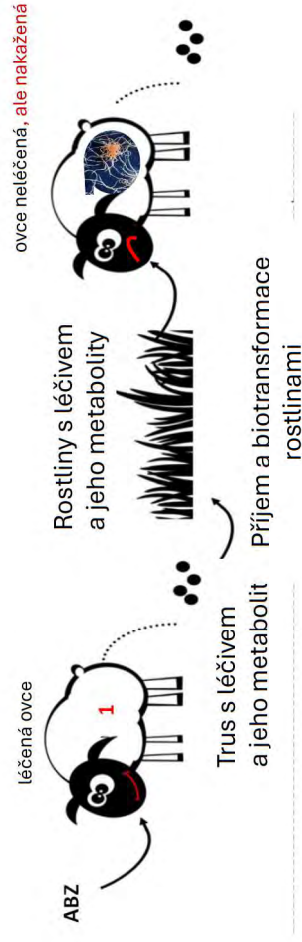


Cirkulace anthelmintik



Navrátilová et al., *Environmental Pollution*, 2021

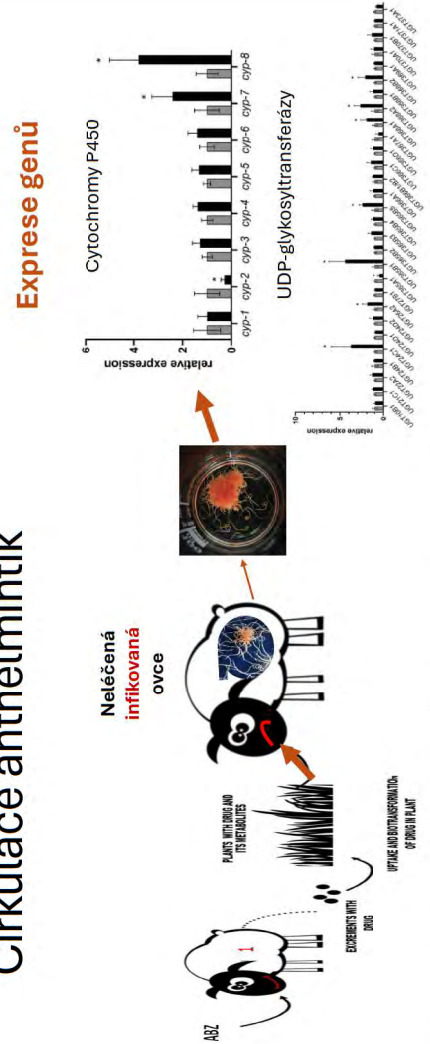
Cirkulace anthelmintik



Navrátilová et al., *Environmental Pollution*, 2021



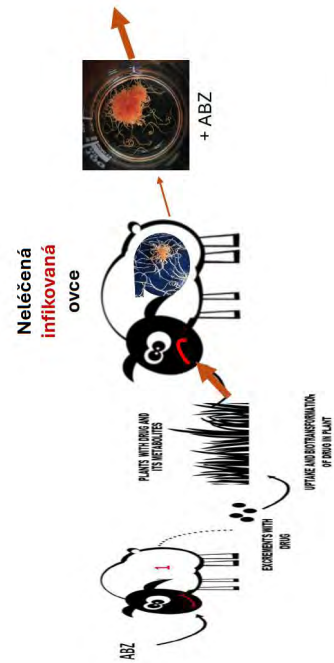
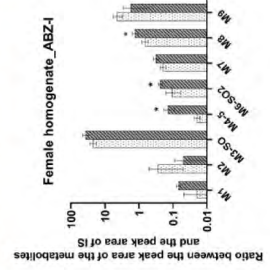
Cirkulace anthelmintik



Dimunová et al., Science of the Total Environment, 2022

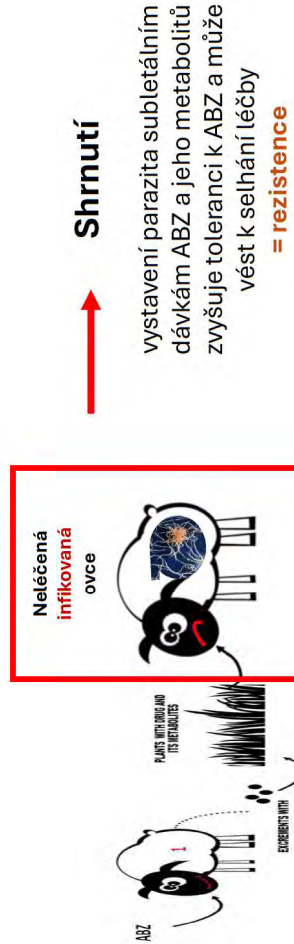
Cirkulace anthelmintik

biotransformace ABZ



Dimunová et al., Science of the Total Environment, 2022

Cirkulace anthelmintik



Shrnutí

vystavení parazita subletálním dávkám ABZ a jeho metabolitů zvyšuje toleranci k ABZ a může vést k selhání léčby

= rezistence

Dimunová et al., Science of the Total Environment, 2022

Závěrem...

Molekulární mechanismy rezistence je dobré znát:

- Souvisí s mechanismem účinku a identifikací cílové struktury
- Napomáhá vývoji nových léčiv, návrhu nových molekul a predikci dalšího vývoje rezistence
- Umožňuje diagnostiku a monitoring, sledování šíření rezistence v populaci

→ Exkrementy léčených ovcí v uzavřených chovech nepřidávat na hnojiště první dny po léčbě

Ekologické dopady použití anthelmintik na životní prostředí

František X.J. Sládeček

Katedra Zoologie

Přírodovědecká fakulta Jihočeské Univerzity



František Sládeček
Branlišovská 31, České Budějovice
+420 606420548, sladekfo0@jcu.cz



Přírodovědecká
fakulta
Faculty
of Science

Koprofilní zaměření

- Nejvýznamnější zásah



Environmentální pohled

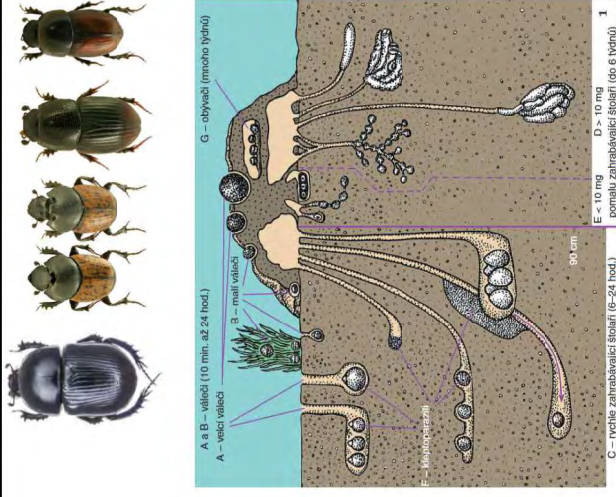
- Rezidua anthelmintik vylučovány do prostředí
- Stabilita při navázání na pevný substrát
- Toxicita pro necílové organismy



Ekologie toho oného hnědého

Koprofilní organismy

- Bakterie
- Hmyz
- Kroužkovci
- Houby

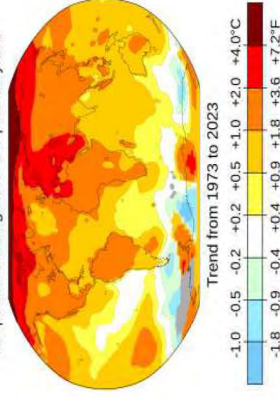


Problémy koprofilních organismů

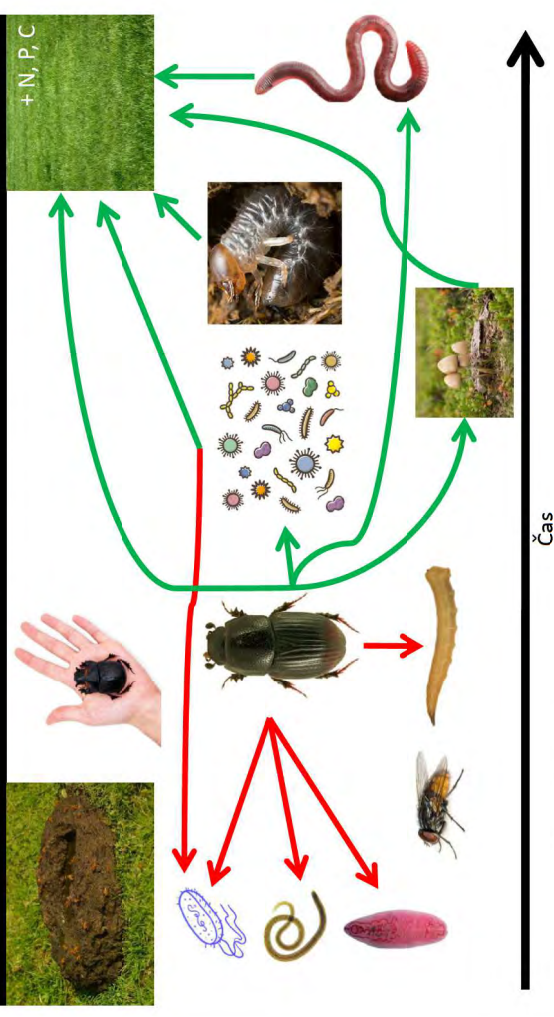
- Primárně hmyzu (=brouků)
- Opuštění pastvy
- Klimatické vlivy
- Rezidua anthelmintik
- Tyto problémy interagují



Temperature change over the past 50 years



Ekosystémové funkce koprofilních organismů skrze rozklad trusu



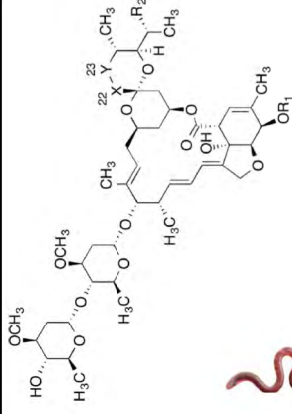
- Koprofágní brouci = vysoce užiteční

Dopady anthelmintik na koprofilní brouky

A tím na rozklad trusu

Na úvod

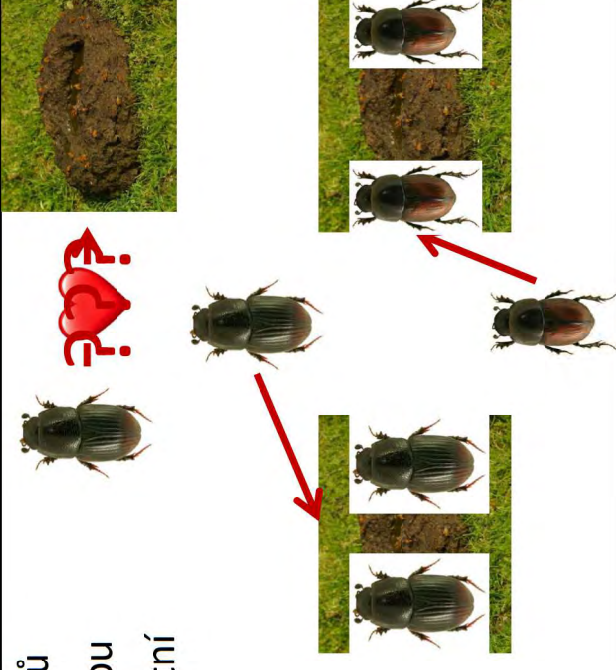
- Nejvíce studované makrocyclické laktony
- Ivermectin



Makrocyclické laktony		X	X!	X?
Benzimidazoly	X	X	0?	?X?
Imidithiazoly		X	0?	0?
Tetrahydropyrimidiny		X	0?	0?
Salicylanilidy	X	X	0?	0?

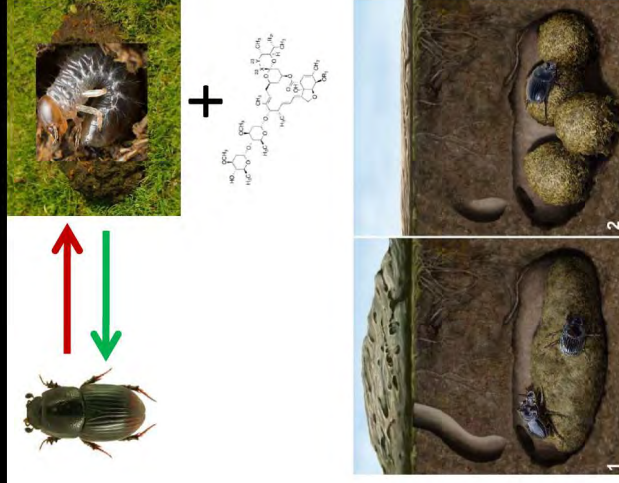
Vliv na dospělé jedince

- Zhoršení smyslů
- Zhoršení pohybu
- Zhoršení teplotní tolerance



Vliv na larvy

- Vysoce letální



Vliv na populace

- Dlouhodobé užívání vede:
 - > k snížení průměrné početnosti
 - > k snížení druhové bohatosti
 - > k snížení „funkcionality“



JAK z toho ven?



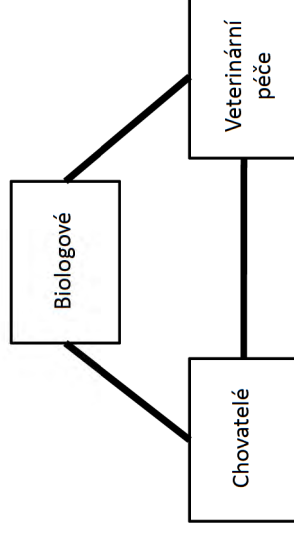
Čistě biologický pohled

- Odčervovat?
- Alternativy makrocyclických laktonů
- Alternativní přístup k odčervování
- Oživení populací brouků



Je nám jasné, že to není tak jednoduché...

- Nutnost dialogu



Děkuji za pozornost

Jen do mě!

Copyright:

Výzkumný ústav veterinárního
lékařství, v. v. i. Brno
Hudcova 296/70, 621 00

Tel.: +420 773 756 631
E-mail: vri@vri.cz

www.vri.cz