

Formulazione topica di eprinomectina somministrata per via orale: quali potenzialità nei piccoli ruminanti?



ANTONIO BOSCO¹, VINCENZO MUSELLA², MIRELLA SANTANIELLO¹,
RUGGERO AMATO¹, GIUSEPPE CRINGOLI¹, LAURA RINALDI^{1*}

¹ Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Università degli Studi di Napoli Federico II (CREMOPAR), Via Delpino 1, 80137 Napoli, Italia.

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro, Viale Europa, 88100, Catanzaro, Italia.

RIASSUNTO

L'eprinomectina è un endectocida appartenente al gruppo dei lattoni macrociclici. Questa molecola, ben tollerata da animali di diversa età, razza, sesso e condizione fisiologica, è ampiamente utilizzata in bovini, ovini e caprini da latte poiché il suo utilizzo è approvato durante il periodo di lattazione per i bassissimi residui nel latte. L'eprinomectina ha un ampio spettro di attività antielmintica ed è altamente efficace contro i nematodi gastrointestinali (NGI) e broncopolmonari. Diversi studi condotti su piccoli ruminanti infestati sperimentalmente o naturalmente da NGI hanno mostrato un'elevata efficacia antielmintica dell'eprinomectina (al dosaggio di 1 mg/kg di peso corporeo) sia se somministrata per via topica che per via orale.

PAROLE CHIAVE

Piccoli ruminanti; nematodi gastrointestinali; eprinomectina; somministrazione topica; somministrazione orale.

Gli allevamenti italiani di piccoli ruminanti, pur rappresentando una piccola porzione (1,3%) della produzione zootecnica nazionale, si distinguono per le loro potenzialità dal punto di vista del recupero delle aree interne, per le loro peculiarità nella gestione aziendale e dei pascoli, oltre che per la qualità dei loro prodotti. Questo settore ha da sempre rivestito un importante ruolo sociale e ambientale, soprattutto nelle aree alpine e nelle aree appenniniche delle regioni interne del centro-sud Italia e delle isole dove la produzione è maggiormente concentrata [1, 2]. In Italia sono presenti circa 6 milioni di capi ovini in 83.000 allevamenti e 1 milione di caprini in 52.000 allevamenti (Banca dati nazionale - BDN al 30 giugno 2023) concentrati soprattutto nelle regioni del centro e del sud dove la rilevanza economica del settore è particolarmente pronunciata. Tra le problematiche sanitarie che minacciano l'allevamento dei piccoli ruminanti, le parassitosi occupano un ruolo di primaria importanza e, in particolare, le infestazioni da nematodi gastrointestinali (NGI) raggiungono prevalenze fino al 90-100% negli allevamenti estensivi e semi-estensivi [3]. Queste parassitosi sono sostenute da diversi generi di Trichostrongyloidea e Strongyloidea che, elettivamente, a seconda della specie, si localizzano nell'abomaso (es. *Teladorsagia* spp., *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus axei*) e/o nei vari tratti dell'intestino (es. *Trichostrongylus colubriformis*, *Nematodirus battus*, *Cooperia curticei*, *Chabertia ovina*, *Oesophagostomum venulosum*) dei propri ospiti. Sono le parassitosi più diffuse negli ovini e nei caprini al pascolo (sono colpiti fino al 100% degli animali) e sono quelle che certamente provocano le maggiori perdite produt-

tive ed economiche. La presenza contemporanea di più generi e/o specie differenti, nella maggior parte dei casi è all'origine di un'azione infiammatorio/traumatica e di sottrazione dei principi nutritivi che si riflette negativamente sull'accrescimento, sulla fecondità e più in generale sulla capacità produttiva e riproduttiva degli animali [4,5]. A volte si assiste alla comparsa di sintomi gravissimi, con conseguenti casi di mortalità soprattutto nei giovani animali [2].

È ampiamente acclarato dalla comunità scientifica che i NGI, spesso associati ad altri parassiti quali nematodi a localizzazione broncopolmonare (es. *Dictyocaulus filaria* e *Metastrongyloidea* negli ovini e nei caprini), trematodi epatici e ruminali, protozoi ed ectoparassiti (incluso gli agenti di miasi), incidono negativamente su salute, benessere e produzioni dei ruminanti al pascolo a livello globale [6]. Il principale impatto economico è dovuto alle infestazioni subcliniche che causano un ridotto incremento ponderale e una ridotta produzione di carne, latte e lana negli ovini e caprini parassitati. La problematica delle parassitosi nei ruminanti è riconosciuta a livello mondiale nell'ambito di consorzi di ricerca internazionali sulla salute animale quali STAR-IDAZ (*International Research Consortium on Animal Health*; <https://www.star-idaz.net>), DISCONTTOOLS (*DISease CONTROL TOOLS*; <https://www.discontools.eu>) e LiHRA (*Livestock Helminth Research Alliance*; <https://www.lihra.eu>). A livello nazionale, il controllo delle parassitosi, e in particolare dei NGI, è stato inserito nella *check-list* sul benessere animale da utilizzare per il controllo ufficiale negli allevamenti ovini e caprini nel sistema Classyfarm (<https://www.classyfarm.it>) ed è uno degli obiettivi prioritari di società scientifiche del settore ovino e caprino quali la Società Italiana di Patologia e di Allevamento degli Ovini e dei Caprini (SIPAOC; <http://www.sipaoc.it>).

Corresponding Author:
Laura Rinaldi (lrinaldi@unina.it).

Si stima che solo in Italia, dove il fatturato annuo complessivo del settore dei piccoli ruminanti ammonta a circa 750 milioni di euro [7], il costo annuo delle infestioni da elminti ammonta a circa 30 milioni di euro (attribuibili per circa la metà a perdite di produzione e costi necessari per il trattamento), suddivisi tra ovini da latte (~22,5 milioni €), ovini da carne (>6 milioni €) e caprini da latte (>2,5 milioni €) [6,2].

Pertanto, il controllo delle infestioni da NGI è di primaria importanza e ancora oggi, vista l'assenza sul commercio di vaccini disponibili in Italia, si basa sull'utilizzo razionale degli antiparassitari formulati con molecole appartenenti a gruppi chimici differenti. Attualmente gli antelmintici maggiormente utilizzati per il controllo delle infestioni da NGI negli ovini e nei caprini appartengono a diverse classi: lattoni macrociclici (LM), imidazotiazolici (IMD)/tetraidropirimidine (THP), derivati aminoacetoneidrilici (AAD) e benzimidazolici (BZ)/pro-benzimidazolici.

Tuttavia, una delle attuali minacce per il controllo delle infestioni da NGI è rappresentata dalla ridotta efficacia del trattamento antiparassitario dovuta a fenomeni di antelmintico resistenza (AR), un problema ormai diffuso a livello mondiale causato dall'uso indiscriminato e/o inappropriato di farmaci antelmintici che ha portato alla selezione di popolazioni di nematodi resistenti ai farmaci [5,2]. L'AR è ormai in piena espansione in Europa [8] e anche in Italia, soprattutto in ovini e caprini [2]. Gli *stakeholders* nazionali e internazionali hanno pertanto riconosciuto il rischio emergente di AR e convenuto che occorre intraprendere azioni concrete (diagnosi con tecniche standardizzate; uso strategico dei farmaci con trattamenti selettivi; approcci di controllo integrati e complementari basati sull'utilizzo di sostanze naturali e razze geneticamente resi-

stenti) al fine di prevenire l'AR [6,3].

Tra i LM, l'eprinomectina [4''-epi-acetilamino-4''-deossi-avermectina B1a (90%); 4''-epi-acetilamino-4''-deossi-avermectina B1b (10%)] è una avermectina ad azione endectocida disponibile in commercio sin dalla fine degli anni '90 (Eprinex®, Merial) come formulazione pour-on per i bovini il cui impiego è particolarmente idoneo nei soggetti in lattazione per l'assenza di tempi di sospensione relativi alla produzione di latte; nei bovini l'efficacia antiparassitaria e la tollerabilità del prodotto sono ampiamente documentate da numerose prove sperimentali e di campo svolte in diversi Paesi incluso l'Italia [9,10]. Anche nei bufali, l'eprinomectina pour-on ha mostrato un ampio successo per la sua attività antiparassitaria (in particolare nei confronti dei pidocchi *Haematopinus tuberculatus*) e per l'assenza di residui nel latte [11,12].

Per quanto riguarda i piccoli ruminanti, l'attività endoparassitocida dell'eprinomectina negli ovini è conosciuta da quasi 30 anni [13]; difatti, i primi studi sullo screening di analoghi di avermectine/milbemicine per l'identificazione di un candidato da utilizzare in tutte le classi di bovini, incluso i capi in lattazione, sono stati effettuati su ovini con infestioni sperimentali da NGI trattati con eprinomectina per via orale a vari dosaggi (0,025-0,1 mg/kg) [14].

Nel corso degli anni sono stati poi condotti diversi studi che hanno dimostrato l'ampia efficacia dell'eprinomectina pour-on nei piccoli ruminanti nei confronti di NGI, nematodi broncopolmonari e *Oestrus ovis* [15,16,17,18,19,20,21,22].

I primi studi effettuati in Italia hanno evidenziato un'elevata efficacia (95-99%) dell'eprinomectina pour-on al dosaggio di 0,5 mg/kg in ovini naturalmente infestati da *T. circumcincta*, *H. contortus*, *T. colubriformis*, *T. capricola*, *Nematodirus* sp. e *C.*

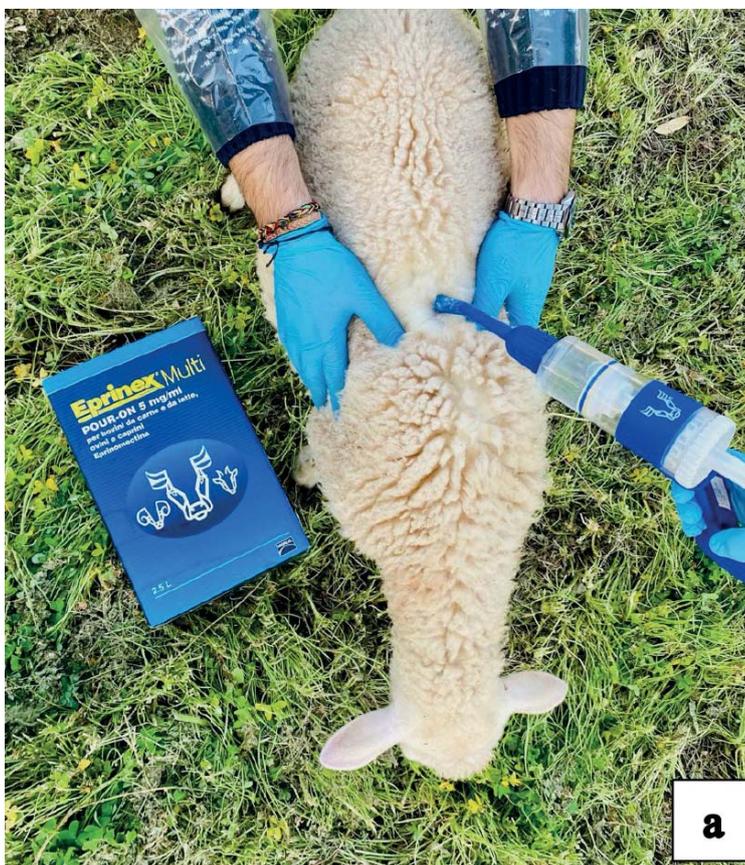


Figura 1 - Somministrazione dell'eprinomectina pour-on (a) e per os (b).

ovina [17]. Nelle capre l'attività di questa molecola somministrata pour-on a soggetti naturalmente infestati da *T. circumcincta*, *H. contortus*, *T. colubriformis* ed *Oe. venulosum* è risultata significativamente più alta al doppio dosaggio (1 mg/kg) (99,6% al giorno 14) rispetto a quello preconizzato per i bovini (0,5 mg/kg) (91,6% al giorno 14) [18]. Ad entrambi i dosaggi i residui nel latte e nei formaggi sono risultati molto bassi e sempre inferiori ai livelli massimi di residui (Maximum Residue Levels, MRL) europei (0,02 mg/kg) [23].

Dal 2016, l'eprinomectina pour-on è commercializzata anche per ovini e caprini con un periodo di sospensione per il latte pari a zero giorni [13,24]. A tal fine, tra il 2013 e il 2015, sono stati condotti una serie di studi in Germania e in Italia (due studi di laboratorio di conferma della dose, uno studio multicentrico di efficacia sul campo e uno studio di farmacocinetica) che hanno consentito l'autorizzazione all'immissione in commercio negli ovini e nei caprini della formulazione topica di eprinomectina (EPRINEX® Multi, Boehringer Ingelheim) dello 0,5% p/v somministrata alla dose di 1 mg per kg di peso corporeo [13]. Lo studio multicentrico di Hamel et al. [13] effettuato in Germania e in Italia ha evidenziato che la somministrazione pour-on di eprinomectina al dosaggio di 1 mg/kg di peso corporeo negli ovini è altamente efficace (>99%) contro un'ampia gamma di NGI (*H. contortus*, *T. circumcincta*(*pinnata/trifurcata*), *T. axei*, *T. colubriformis*, *T. vitrinus*, *C. curticei*, *N. battus*, *S. papillosus*, *C. ovina* e *Oe. venulosum*, larve di quarto stadio di *Teladorsagia*) e broncopolmonari (*D. filaria*); il farmaco inoltre è stato ben tollerato da soggetti di diversa origine, età, razza, sesso e stato fisiologico.

L'efficacia (da 97,7% a >99%) della eprinomectina pour-on al dosaggio di 1 mg/kg (5 mg/ml) è stata dimostrata anche nei confronti dei Metastrongyloidea, in particolare *Muellerius capillaris* nei caprini [25] e *Protostrongylus rufescens* e *M. capillaris* negli ovini [26].

Per quanto riguarda le miasi da *O. ovis*, l'efficacia (97,7%-100%) dell'eprinomectina pour-on al dosaggio di 1 mg/kg è stata riportata in ovini naturalmente parassitati in Francia [19], in Spagna [20] e in Italia [27]. Infine, l'efficacia della eprinomectina pour-on è stata recentemente dimostrata anche per il trattamento delle infestazioni da miasi nelle capre sostenute dalle larve di *Przhevalskiana silenus* [28].

Le formulazioni pour-on di antiparassitari possono presentare, se non utilizzate ai dosaggi opportuni, alcuni svantaggi quali bassi livelli plasmatici e variabilità individuale in relazione al potenziale rischio di sottoesposizione al principio attivo [29]. Proprio per migliorare l'efficacia dell'eprinomectina, la dose è stata aumentata da 0,5 mg/kg a 1 mg/kg nelle pecore e nelle capre [13,30,31,32].

Per avere una alternativa alla somministrazione topica dell'eprinomectina nel corso degli anni sono state testate anche altre vie di somministrazione.

In Francia, la somministrazione di eprinomectina per via orale è suggerita per i piccoli ruminanti, in particolare per i caprini [33,34,35] e i dati di campo evidenziano che già da un decennio l'eprinomectina pour-on è comunemente somministrata per via orale negli allevamenti di capre [36], con una stima di circa il 40% degli allevamenti (Paraud, personal communication). Da sottolineare che già nel 2008, una rivista tecnica francese (La Chèvre, 2008, 284) raccomandava agli allevatori e ai medici veterinari di utilizzare l'eprinomectina topica per via orale nelle capre.

In Italia si stima che nel 25% delle aziende che usano eprino-

mectina, il prodotto viene somministrato per via orale [37]. I dati di campo sull'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità dell'eprinomectina per os sono supportati anche dalla letteratura scientifica.

Già gli studi di titolazione e conferma della dose di Shoop et al. [14] evidenziavano un'eccellente efficacia e tollerabilità dell'eprinomectina somministrata per via orale in ovini sperimentalmente infestati da NGI. In particolare, dopo 7 giorni dal trattamento, l'eprinomectina per os (0,1 mg/Kg) mostrava un'efficacia pari al 99% nei riguardi di *H. contortus*, *T. axei*, *T. colubriformis*, *C. oncophora* ed *Oe. columbianum* e pari al 97% verso *C. curticei* [14].

Successivamente, in uno studio condotto su 35 capre in lattazione naturalmente infestate da NGI, l'efficacia dell'eprinomectina al dosaggio di 1 mg/kg è risultata pari al 100% nel gruppo che ha ricevuto il farmaco per via orale [33]. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio di Chartier et al. [34] condotto su 30 capre in lattazione con valori di efficacia dell'eprinomectina (1 mg/kg) pari al 100% quando somministrata per via orale.

Infine, lo studio di Badie et al. [35] ha evidenziato una efficacia del 100% dell'eprinomectina (al dosaggio di 0,5 e 1 mg/kg) somministrata per via orale a 30 capre in lattazione naturalmente infestate da NGI. Nello stesso studio, l'efficacia dell'eprinomectina è risultata pari al 99,8% quando somministrata per os al dosaggio di 0,5 mg/kg in 7 capre sperimentalmente infestate da *H. contortus* e *T. colubriformis* [35].

Analogamente, in Grecia, uno studio di campo ha evidenziato l'elevata efficacia dell'eprinomectina somministrata per via orale in ovini in lattazione naturalmente infestati da NGI [38]. In base alla letteratura scientifica, è evidente che la somministrazione della formulazione topica di eprinomectina per via orale possa garantire un'efficacia antelmintica adeguata e sostenibile e un facile utilizzo del farmaco negli ovini e nei caprini. Nei bovini era già stato evidenziato che la somministrazione orale di eprinomectina pour-on ridurrebbe il tempo residuale del composto nelle feci e quindi la sua ecotossicità rispetto alla somministrazione pour-on a causa di un minore tempo medio di permanenza (*Mean Residence Time*, MRT) nel plasma [39].

Una inappropriata via di somministrazione del farmaco potrebbe essere responsabile dei casi di inefficacia dell'eprinomectina riportata in ovini e caprini [2, 40]. Sebbene la relazione tra farmacocinetica ed efficacia non sia stata ancora stabilita per l'eprinomectina somministrata per via orale nei piccoli ruminanti, è noto che la definizione del tempo di sospensione è legata al dosaggio, alla via di somministrazione e agli MRLs definiti localmente [29]. L'escrezione nel latte di eprinomectina nei piccoli ruminanti è molto bassa, sempre inferiore agli MRL definiti dalla Unione Europea (0,02 mg/kg) sia se somministrata per via topica al dosaggio di 0,5 o 1 mg/kg [23], sia se somministrata per via sottocutanea al dosaggio di 0,2 mg/kg [41], sia per via orale al dosaggio di 0,5 o 1 mg/kg [35]. Quindi, oltre al rispetto delle normative locali, la scelta della via di somministrazione non sembra costituire un ostacolo a un periodo di sospensione per il latte pari a zero giorni [29,42, 43].

CONCLUSIONI

È di fondamentale importanza utilizzare gli strumenti di controllo delle parassitosi negli ovini e nei caprini in modo so-

stenibile, preservando l'efficacia degli antelmintici e minimizzando gli effetti collaterali dei residui dei farmaci nell'ambiente. Tutto ciò dovrebbe contribuire a ridurre il notevole peso che attualmente hanno i NGI e altri parassiti in termini di salute e benessere degli animali, nonché di impatto economico e ambientale. È opportuno elaborare raccomandazioni a vari livelli per fornire agli *stakeholders* e agli *end-users* una guida razionale sull'uso di antelmintici nei ruminanti, ottenendo così soluzioni locali contro la sfida globale dell'AR [6]. Nella scelta della via di somministrazione e del dosaggio di un antiparassitario è di fondamentale importanza garantire una buona esposizione al farmaco di tutti i capi trattati, garantendo non solo l'efficacia antiparassitaria e la tollerabilità ma, al tempo stesso, la sicurezza alimentare e dell'ecosistema per quanto concerne i residui nel latte e nell'ambiente. Altri aspetti da tenere in considerazione nella scelta di un trattamento antiparassitario sono la praticità di utilizzo e i costi. La somministrazione orale degli antelmintici è il tipo di trattamento più semplice per gli allevatori [33]. In generale, l'efficacia di un trattamento antelmintico somministrato per via orale è ottimizzata se utilizzato in animali a digiuno per 12-24 ore prima del trattamento.

Alla luce di quanto evidenziato nella presente review, al fine di evitare la mancanza di efficacia e una rapida selezione di parassiti resistenti in un contesto di disponibilità limitata farmaci antelmintici e di concreta minaccia di AR, è di fondamentale importanza rivalutare entrambe le vie di somministrazione dell'eprinomectina (pour-on Fig. 1a e orale Fig. 1b) per i piccoli ruminanti [29,44] al fine di garantire un uso razionale e sostenibile del numero limitato di antiparassitari in commercio per ovini e caprini.

Summary

Eprinomectin is an endectocide belonging to the group of macrocyclic lactones. This molecule is widely used in dairy cattle, sheep and goats as it is well tolerated by animals of different ages, breeds, sex and physiological condition. Its use is approved during the lactation period due to the very low residues in milk. Eprinomectin has a broad spectrum of anthelmintic activity and is highly effective against both gastrointestinal and pulmonary nematodes. Several studies conducted in small ruminants experimentally or naturally infected with gastrointestinal nematodes showed high anthelmintic efficacy of eprinomectin (1 mg/kg body weight) after either topical or oral administration.

References

- Pulina, G., Milán, M. J., Lavín, M. P., Theodoridis, A., Morin, E., Capote, J., Thomas, D. L., Francesconi, A. H. D., Caja, G., 2018. Invited review: Current production trends, farm structures, and economics of the dairy sheep and goat sectors. *J Dairy Sci.*, 101(8):6715-6729.
- Maurizio, A., Perrucci, S., Tamponi, C., Scala, A., Cassini, R., Rinaldi, L., & Bosco, A., 2023. Control of gastrointestinal helminths in small ruminants to prevent anthelmintic resistance: the Italian experience. *Parasitol.*, 150(12):1105-1118.
- Rinaldi, L., Bosco, A., 2023. Antelmintico resistenza nei ruminanti: mito o realtà? *Summa, Animali da Reddito.*, 18 (1):4-11.
- Cringoli, G., Bosco, A., Rinaldi L., 2014. Strongilosi gastrointestinali degli ovini: impatto economico e strategie di controllo. Pagina 78. XXI Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia ed Allevamento degli Ovini e dei Caprini. Foggia, Italia.
- Moretta, I., Veronesi, F., Traversa, D., Cassini, R., Frangipane Di Regalbano, A., Di Cesare, A., La Torre, F., Mauti, A., Paoletti, B., 2019. Efficacia antelmintica della moxidectina orale contro gli strongili gastrointestinali in allevamenti ovini del centro Italia. *LAR.*, 25: 49-52.
- Charlier, J., Bartley, D. J., Sotiraki, S., Martínez-Valladares, M., Claerebout, E., von Samson-Himmelstjerna, G., Thamsborg, S. M., Hoste, H., Morgan, E. R., Rinaldi, L., 2022. Anthelmintic resistance in ruminants: challenges and solutions. *Adv Parasitol.*, 115:171-227.
- Istituto di Servizi per il Mercato Agricolo Alimentare - ISMEA, 2022
- Rose Vineer, H., Morgan, E. R., Hertzberg, H., Bartley, D. J., Bosco, A., Charlier, J., Chartier, C., Claerebout, E., de Waal, T., Hendrickx, G., Hinney, B., Höglund, J., Ježek, J., Kašný, M., Keane, O. M., Martínez-Valladares, M., Mateus, T. L., McIntyre, J., Mickiewicz, M., Munoz, A. M., ... Rinaldi, L., 2020. Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. *Parasite.* 27:69.
- Genchi, C., Solari Basano, F., Manfredi, M.T., Traldi, G., Pieri, M., Ghiglietti, R., 2000. Efficacia della eprinomectina nel trattamento delle strongilosi gastrointestinali del bovino. *O&DV.*, 5:61-65.
- Zaffaroni, E., Marconi, P., Cavelleri, E., Genchi, M., Genchi, C., 2000. Influenza del trattamento con eprinomectina (EPRINEX™ pour-on) sui parametri produttivi della vacca da latte al pascolo. *LAR.*, 6:75-79.
- Veneziano, V., Rinaldi, L., Grassi, C., Neglia, G., Campanile, G., Cringoli, G., 2004. Efficacy of eprinomectin pour on against *Haematopinus tuberculatus* infestation in Italian Mediterranean buffalo (*Bubalus bubalis*) and influence of treatment on milk production. *Bubalus bubalis.*, 7:56-65.
- Dupuy, J., Sutra, J.F., Alvinerie, M., Rinaldi, L., Veneziano, V., Mezzino, L., Pennacchio, S., Cringoli, G., 2008. Plasma and milk kinetic of eprinomectin and moxidectin in lactating water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Vet Parasitol.*, 157(3-4):284-90.
- Hamel, D., Bosco, A., Rinaldi, L., Cringoli, G., Kaulfuß, K.-H., Kellermann, M., Fischer, J., Wang, H., Kley, K., Mayr, S., Rauh, R., Visser, M., Wiefel, T., Fankhauser, B., Rehbein, S., 2017. Eprinomectin pour-on (EPRINEX® pour-on, Merial): efficacy against gastrointestinal and pulmonary nematodes and pharmacokinetics in sheep. *BMC Vet. Res.*, 13-148.
- Shoop, W.L., DeMontigny, P., Fink D.W., Williams, J.B., Egerton, J.R., Mrozik, H., Fisher, M.H., Skelly, B.J., Turner, M.J., 1996. Efficacy in sheep and pharmacokinetics in cattle that led to the selection of eprinomectin as a topical endectocide for cattle. *Int J Parasitol.*, 26:1227-35.
- Kırcalı Sevimli, F., Kozan, E., Do an, N., 2001. Efficacy of eprinomectin pour-on treatment in sheep naturally infected with *Dictyocaulus filaria* and *Cystocaulus ocreatus*. *J Helminthol.*, 85:472-5.
- Panitz, E., Godfrey, R.W., Dodson, R.E., 2002. Resistance to ivermectin and the effect of topical eprinomectin on faecal egg counts in St Croix white hair sheep. *Vet. Res. Comm.*, 26:443-6.
- Cringoli, G., Rinaldi, L., Veneziano, V., Capelli, G., 2003. Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematode infections in sheep. *Vet Parasitol.*, 102:203-209.
- Cringoli, G., Rinaldi, L., Veneziano, V., Capelli, G., Rubino, R., 2004. Effectiveness of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes of naturally infected goats. *Small Rumin. Res.*, 55(1-3):209-213.
- Hoste, H., Lespine, A., Lemerrier, P., Alvinerie, M., Jacquiet, P., Dorchies, P., 2004. Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes and the nasal bot fly (*Oestrus ovis*) in sheep. *Vet. Rec.*, 154:782-5.
- Habela, M., Moreno, A., Gragera-Slikker, A., Gomez, J.M., Montes, G., Rodriguez, P., Alvinerie, M., 2006. Efficacy of eprinomectin pour-on in naturally *Oestrus ovis* infested Merino sheep in Extremadura. *South-West Spain Parasitol Res.*, 99:275-80.
- Imperiale, F., Pis, A., Sallovitz, J., Lifschitz, A., Busetti, M., Suárez, V., Lanusse, C., 2006. Pattern of eprinomectin milk excretion in dairy sheep unaffected by lactation stage: comparative residual profiles in dairy products. *J Food Prot.*, 69:2424-2429.
- Hodošček, L., Grabnar, I., Milčinski, L., Sussinger, A., Eržen, N.K., Zadnik, T., Pogačnik, M., Cerkvnik-Flajs, V., 2008. Linearity of eprinomectin pharmacokinetics in lactating dairy sheep following pour-on administration: excretion in milk and exposure of suckling lambs. *Vet Parasitol.*, 154:129-136.
- Anastasio, A., Veneziano, V., Capurro, E., Rinaldi, L., Cortesi, M.L., Rubino, R., Danaher, M., Cringoli, G., 2005. Fate of eprinomectin in goat milk and cheeses with different ripening times following pour-on ad-

- ministration. *J. Food Prot.*, 68:1097-1101.
24. Hamel, D., Visser, M., Mayr, S., Rauh, R., Wang, H., Fankhauser, R., Rehbein, S., 2018. Eprinomectin pour-on: prevention of gastrointestinal and pulmonary nematode infections in sheep. *Vet. Parasitol.*, 264:42-46.
 25. Geurden, T., Vercruyse, J., 2007. Field efficacy of eprinomectin against a natural *Muellerius capillaris* infection in dairy goats. *Vet. Parasitol.*, 147:190-193.
 26. Rehbein, S., Knaus, M., Li, J., Antretter, A., Mayr, S., Visser, M., Hamel, D., 2022. Treatment of natural *Protostrongylus rufescens* lungworm infection in sheep with eprinomectin 5 mg/mL topical solution. *Vet. Parasitol.*, 301:109639.
 27. Scala A., Suarez JL., Pedreira J., Diaz P., Arias M., Panadero R., Paz Silva A., Diez Banos P., Morrondo P., Sanchez Andrade R., 2004. The humoral immune response against *Oestrus ovis* in first year grazing lambs from Sassari (Sardinia, Italy). *Parassitologia* 46:129.
 28. Napoli, E., S Remesar Alonso, S., De Benedetto, G., Arfuso, F., Pansera, L., Gaglio, G., Fankhauser, G., Rehbein, S., Brianti, E., 2023. Efficacia della somministrazione topica di Eprinomectina (EPRINEX® Multi) nel trattamento delle infestazioni da *Przhevalskiana silenus* nella capra. Pagina 8. XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia ed Allevamento degli Ovini e dei Caprini. Viterbo, Italia.
 29. Rostang, A., Devos, J., Chartier, C., 2020. Review of the Eprinomectin effective doses required for dairy goats: Where do we go from here? *Vet. Parasitol.*, 277:108992.
 30. Chartier, C., Etter, E., Pors, I., Alvinerie, M., 1999. Activity of eprinomectin in goats against experimental infections with *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet. Rec.*, 144:99-100.
 31. Lespine, A., Sutra, J., Dupuy, J., Alvinerie, M., 2003. Eprinomectin in goat: assessment of subcutaneous administration. *Parasitol. Res.*, 89:120-122.
 32. Lespine, A., Chartier, C., Hoste, H., Alvinerie, M., 2012. Endectocides in goat: pharmacology, efficacy and use conditions in the context of anthelmintic resistance. *Small Ruminant Res.*, 103:10-17.
 33. Silvestre, A., Sauve, C., Cabaret, J., 2007. L'eprinomectine chez la chevre: utilisation de la voie orale pour une efficacité reproductible contre les strongles gastrointestinaux. *Renc. Rech. Ruminants.*, 14:207-210.
 34. Chartier, C., Zanini, A., Chauvin, A., 2013. Efficacité de l'eprinomectine (Eprinex®) administrée en pour on ou par voie orale chez la chevre vis à vis des strongles gastrointestinaux: observations préliminaires de terrain. Page 489. Journées Nationales des Groupements Techniques Vétérinaires, Nantes, France.
 35. Badie, C., Lespine, A., Devos, J., Sutra, J.F., Chartier, C., 2015. Kinetics and anthelmintic efficacy of topical eprinomectin when given orally to goats. *Vet. Parasitol.*, 209:56-61.
 36. Chartier, A., Baudry, C., Lichtfouse, B., Muller, F., Ehrhardt, N., Chartier, C., Paraud, C., 2015. Worm control practices against gastro-intestinal parasites in French goat flocks. Page 540. Presented at the 25th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. Liverpool, UK.
 37. Bosco, A., Rinaldi, L., Morgoglione, M.E., Santaniello, M., De Alcubierre, M., Rehbein, S., Cringoli, G., 2016. Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes in sheep. Pagina 89. XXII Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia ed Allevamento degli Ovini e dei Caprini. Cuneo, Italia.
 38. Esteves Lopes, R., Arsenopoulos, K., Dagos, P., Papadopoulos, E., Filipopoulos, G., 2017. Effect of eprinomectin (Eprinex Multi) administered topically or per os to dairy ewes. Page 206, 5th European Buiatrics Forum. Bilbao, Spain, Parasitology.
 39. Wen, H., Pan, B., Wang, Y., Wang, F., Yang, Z., Wang, M., 2010. Plasma and milk kinetics of eprinomectin following topical or oral administration to lactating Chinese Holstein cows. *Vet Parasitol.*, 174(1-2):72-76.
 40. Bouy, M., Constancis, C., Fito-Boncompte, L., Harinck, E., Lukkes, S., Heckendorn, F., 2022. Eprinomectin-based anthelmintic treatment failures in small ruminants: resistance or inappropriate route of administration? ICOPA, 15th International Congress of Parasitology, Copenhagen, Denmark, Organic Eprints.
 41. Chartier, C., Lespine, A., Pors, I., Vrignon, M., Alvinerie, M., 2008. Efficacy and pharmacokinetics of eprinomectin in dairy goats: comparison of pour-on and subcutaneous routes. Page 486. 9th International Conference on Goats, Mexico.
 42. Alvinerie, M., Lacoste, E., Sutra, J.F., Chartier, C., 1999. Some pharmacokinetic parameters of eprinomectin in goats following pour-on administration. *Vet. Res. Commun.*, 23:449-455.
 43. Hamel, D., Visser, M., Kellermann, M., Kvaternick, V., Rehbein, S., 2015. Anthelmintic efficacy and pharmacokinetics of pour-on eprinomectin (1 mg/kg body weight) against gastrointestinal and pulmonary nematode infections in goats. *Small Rumin. Res.* 127:74-79.
 44. Gawor, J., Borecka, A., Malczewski, A., 2000. Use of eprinomectin (Eprinex pour-on) to control natural infection by gastro-intestinal nematodes in goats. *Med. Weter.* 56:398-400.