

Slutrapport

Bakgrund

Projektet hade till målsättning att bidra till förbättrade behandlingsmöjligheter av hästar som drabbas av överkänslighetsreaktioner t.ex under betesgång.

Ett stort problem som begränsar möjligheten att hålla hästar utomhus under sommarhalvåret är sk sommareksem, en överkänslighetsreaktion mot saliven hos bitande insekter (ffa *Culicoides*). Denna sjukdom förekommer hos många olika raser men är betydligt vanligare hos framförallt islandsfödda importerade hästar. Ca 25% av dessa djur drabbas (Broström H *et al.*, 1987). Sjukdomen innebär en intensiv klåda som orsakar hästarna stort lidande. Klådan leder till att hästarna kan klia sönder stora hudområden, främst är det hals (mankammen) och bakdel (svansroten) som drabbas. Effektiv medicinsk behandling kan vara systemisk tillförsel av glukokortikoider men risken för allvarliga bieffekter begränsar användningen. Idag är djurägarna hänvisade till att försöka begränsa djurens exponering för knotten genom att använda insektsmedel och heltäckande sk knotttäckten. I många fall måste hästarna hållas installerade under en stor del av betessäsongen vilket orsakar problem framförallt för islandshästnäringen eftersom den hästhållningen oftast är extensiv.

Andra allergiska lidanden kan vara allergiska ögoninflammationer och rhiniter samt anafylaxi.

Inom humanmedicinen används antihistaminer (H_1 -antagonister) framgångsrikt vid allergiskt betingade hudlidanden. Histamin är ett av flera inflammatoriska ämnen som frisätts från mastceller. Vid allergiska tillstånd binder allergener till IgE på mastceller, vilket aktiverar dessa celler. Histamin orsakar reaktioner som medieras via specifika receptorer som finns uttryckta på många olika celltyper. Bland annat stimuleras sensoriska nervändslut vilket ger upphov smärta och intensiv klåda, samtidigt som vasodilatation och ökad kärlpermeabilitet ger ödem och rodnad i huden. Om histamin injiceras intradermalt uppstår ett lokalt ödem och på opigmenterad hud kan även en rodnad ses. Utvecklingen av ödem hämmas – i likhet med den histaminorsakade allergiska reaktionen – vid behandling med H_1 -antagonister (Rang *et al.*, 1999). De kliniska symtom som ses på hästar med sommareksem kan också hämmas med antihistamin om detta sprutas lokalt i huden (Foster *et al.*, 1998) och därför kan man anta att histamin är en viktig orsak till den allergiska reaktionen även vid denna sjukdom.

Av apoteksbolagets forskningsstatistik framgår att H_1 -antagonister förskrivs till häst i viss omfattning. Detta trots att doseringsanvisningarna är mycket osäkra. De två vanligaste förskrivna medlen är Tavegyl[®] (klemastin) och tidigare Teldanex[®] (terfenadin). Vi har tidigare undersökt klemastin (Tavegyl[®]) i en modell på häst där vi studerat förändringen i plasmakoncentration över tid efter administrering och jämfört halten läkemedel med effekten mätt som hämning av histamininducerad hudreaktion (av samma slag som vid en allergitest). Det visade sig att klemastin har god förmåga att hämma hudreaktionen precis som på människa men att klemastin (tablett Tavegyl[®]) inte tas upp från mag-tarmkanalen på häst och att halveringstiden i plasma är ganska kort, troligtvis beroende på snabb metabolism av substansen. Detta innebär att klemastin inte är lämpligt att använda vid sommareksem på häst (Törneke *et al.*, 2003). Teldanex[®] (terfenadin) är undersökt kliniskt i en liten pilotstudie och från den kan man dra slutsatsen att det är rimligt att anta att terfenadin har en viss effekt på sommareksem på häst men att vidare studier krävs för att bekräfta detta (Sundquist *et al.*, 1994). En svaghet i studien med terfenadin var att det inte framgår om den (enda) använda dosen var optimal. Teldanex[®] har dessutom utgått från det svenska sortimentet sen 2002. Trots att mycket tyder på att H_1 -antagonister skulle vara lämpliga vid behandling av sommareksem och att stort behov föreligger finns det alltså idag ingen vetenskaplig grund för

att rekommendera Sveriges veterinärer att föreskriva någon substans ur den gruppen av läkemedel.

Fexofenadin (Telfast®) är en H₁-antagonist som är godkänd för humant bruk och finns tillgänglig på den svenska marknaden. Substansen är av flera skäl mer intressant för användning till häst än många andra substanser i gruppen. Till skillnad från klemastin och många andra antihistaminer påverkar substansen inte kolinergera receptorer och torde därför ha färre biverkningar. På häst kan antikolinerga effekter innebära risk för förstoppningskolik. Dessutom metaboliseras fexofenadin i ringa grad vilket gör att sannolikheten för att halveringstid blir tillräckligt lång för att kunna dosera 1-2 ggr dag och att även upptaget från tarmen blir tillräckligt stort för att kunna administreras oralt. Det skulle därför kunna vara ett lämpligt medel för djurägare att ge själva under längre tid.

Cetirizin är ytterligare ett antihistamin som är godkänt för användning till människa och som har egenskaper som gör substansen intressant att utprova till häst. Liksom fexofenadin saknas den antikolinerga effekten (Orzechowski *et al.*, 2005), den metaboliseras i ringa grad och den har god biotillgänglighet hos människa.

Målet med projektet var att finna ett antihistamin som är lämpligt att använda till häst i fält. Detta innebär att substansen ska ha bra biotillgänglighet och ha tillräckligt lång halveringstid att man endast behöver administrera läkemedlet 2 ggr per dag.

Material och metoder

Fexofenadin

Hästar

Fem friska ston, 6-12 år, som vägde mellan 470-546 kg ingick i studien. Tre hästar var varmlodiga travare, ett svenskt halvblod och en new forest ponny. Hästarna var uppstallade på Institutionen för kliniska vetenskaper med normala skötselrutiner. Försöksprotokollet var godkänt av Uppsala Försöksdjursetiska Nämnd.

Administration av fexofenadin

Försöksdesignen var *crossover* vilket innebär att varje häst fick fexofenadin 2 ggr, både intravenöst och subkutant, med 1 veckas mellanrum. Hästarna fördelades slumpmässigt och första gången fick tre hästar substansen oralt och två intravenöst. Andra gången var det *vice versa*.

Racemisk fexofenadin (gåva från Aventis Pharma, Stockholm som kontrollerades med avseende på sterilitet och pyrogena substanser av APL - Apoteket Produktion & Laboratorier, Stockholm) löstes i 99.5% etanol (0.4g fexofenadin i 5 ml etanol). Lösningen sterilfiltrerades till 100 ml glukoslösning (50 mg/ml) och förpackades. Denna procedur utfördes av Akademiska Sjukhusets beställningsapotek, Uppsala. Lösningen gavs till varje häst som konstant infusion i jugularvenen under 30 min. För den orala givan användes racemisk fexofenadin hydroklorid (Telfast®, tabletter 180 mg, Aventis Pharma). Tabletterna löstes i vatten och gavs med hjälp av en nässvalgsond. Sonden sköljdes med vatten innan den togs bort. Tidigare pilotförsök hade visat att lämplig iv-dos var 0.7 mg/kg och po-dos 10 mg/kg.

Blodprover och analys av läkemedel

Blodprover togs före och efter givan av läkemedel efter ett bestämt protokoll. Plasman tillvaratogs och frystes i -20C innan läkemedelsanalys. Koncentrationen av fexofenadin i plasman kvantifierades med hjälp av vätskekromatografi kopplat till mass-spektrometri LC-ESI-MS/MS enligt metod som finns närmare beskriven av Tannergren *et al.* (2003).

Effekt parameter

Effekten av antihistaminet värderades med hjälp av ett intradermaltest. Sidan av halsen klipptes på hästarna och histaminhydroklorid (0.1 mg/ml, ex-tempore, Apoteket AB, Stockholm) injicerades 0,7 µg (0,07 ml) intradermalt vilket resulterade i en klart avgränsad hudreaktion sk kvaddel. Steril fysiologisk koksaltlösning (0.07 ml) injicerades som kontroll. Intradermaltestet utfördes före och 1, 2, 4, 6, 9 och 23 h efter intravenös och oral giva av fexofenadin. Diametern på kvaddeln (medeltalet av två vinkelräta diametrar) mättes efter 20 min med hjälp av ett digitalt skjutmått. Effekten av fexofenadin på kvaddelns yta beräknades på samtliga hästar genom att jämföra kvaddelns yta före och efter administration av läkemedlet. Ingen effekt (0%) av fexofenadin, definierades som ytan på kvaddeln efter histamintest (innan administration av fexofenadin) och 100 % effekt som ytan av kvaddeln efter injektion av fysiologisk koksaltlösning.

Farmakokinetisk analys

Plasmakoncentrationen av fexofenadin plottades mot tid för varje häst och data analyserades med hjälp av en kommersiellt tillgänglig programvara (Win Nonlin 2.0[®], Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Kompartimentmodeller kunde användas för att beskriva iv-data och icke-kompartiment modell för orala data.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modell

Intravenösa data som beskrevs med kompartimentmodeller kunde även kopplas till en effektmodell sk PK/PD-analys (Win Nonlin 2.0[®], Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Denna analys ger möjlighet att fastställa maximal effekt (E_{max}) samt den koncentration som ger 50% av maximala effekten EC_{50} (Toutain *et al.*, 1994, Toutain & Lees 2004).

Statistisk analys

Farmakodynamiska data, dvs kvaddelstorleken före och efter antihistamin tillförelse utvärderades med ANOVA och Dunnetts *post-hoc* test. Signifikansnivå bestämdes till 0.95 ($p < 0.05$). Programvara var Statview 4.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Cetirizin

Hästar

Sex friska varmblodiga travarston, ålder 5-21 år, som vägde 490-570 kg användes till försöket. Hästarna var uppstallade på Institutionen för kliniska vetenskaper med normala skötselrutiner. Försöksprotokollet var godkänt av Uppsala Försökjursetiska Nämnd.

Försöksuppläggning

Racemisk ceterizinhydroklorid (Cetirizin Biochemie tabletter, 10 mg, Biochemie) blandades med betfor som hästarna utfodrades med 2 ggr dagligen i 3,5 dagar (tid 0, 12, 24, 36, 48, 60 och 72 timmar). Dosen var 0,2 mg/kg de 3 första dostillfällena och sen höjdes dosen till 0,4 mg/kg de 4 sista dostillfällena. Blodprov togs från jugularvenen före studiens början och omedelbart före varje giva av ceterizin. Efter sista läkemedelsgivan togs blodprover med tätare intervall. Plasman tillvaratogs och frystes i -20C innan läkemedelsanalys (samma metod som fexofenadin kommer att publiceras).

Effekt parameter

Effekten av cetirizin utvärderades med samma metod som fexofenadin. Intradermaltesten utfördes före varje läkemedelsgiva och efter sista givan med tätare intervall upp till 24h.

Farmakokinetisk analys

Se fexofenadin. En 2-compartment modell användes för analysen.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modell

Se fexofenadin. Samma PK/PD modell användes fast nu med orala data.

Statistisk analys

Dito fexofenadin men programvaran som användes var Minitab[®], version 14 (Minitab Ltd., Coventry, United Kingdom).

Resultat och diskussion

Fexofenadin

Syftet med undersökningen var att undersöka fexofenadins effekter och kinetik i avsikt att finna ett lämpligt antihistamin att använda till häst. I **figur 1** visas plasmakoncentrationen och effekten av fexofenadin efter intravenös infusion (30 min) av fexofenadin. Observera att y-axeln som visar koncentrationen av fexofenadin i plasma är logaritmerad. Höger y-axel är linjär och visar effekten av fexofenadin. 100 % innebär att fexofenadin hindrade helt uppkomsten av en "histaminkvaddel".

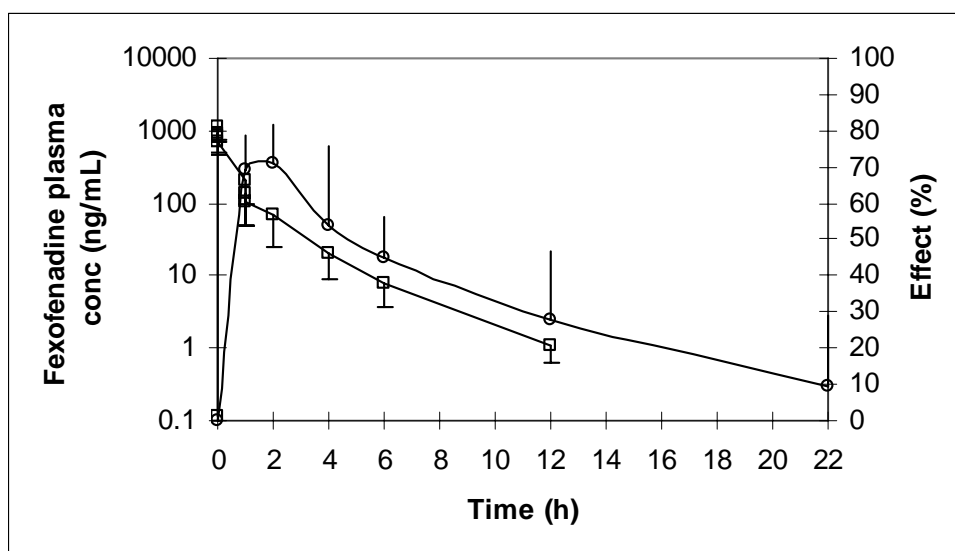


Fig 1. Plasmakoncentration och effekt mot tid efter intravenös infusion av fexofenadin 0,7 mg/kg. Kvadraterna representerar plasmakoncentration (medelvärde \pm SD, $n = 5$) och cirkelarna effekten (medelvärde \pm SD, $n = 5$).

Genom att koppla dessa data (iv och effekt) i en sk PK/PD *link model* erhöles resultat som redovisas i **tabell 1**.

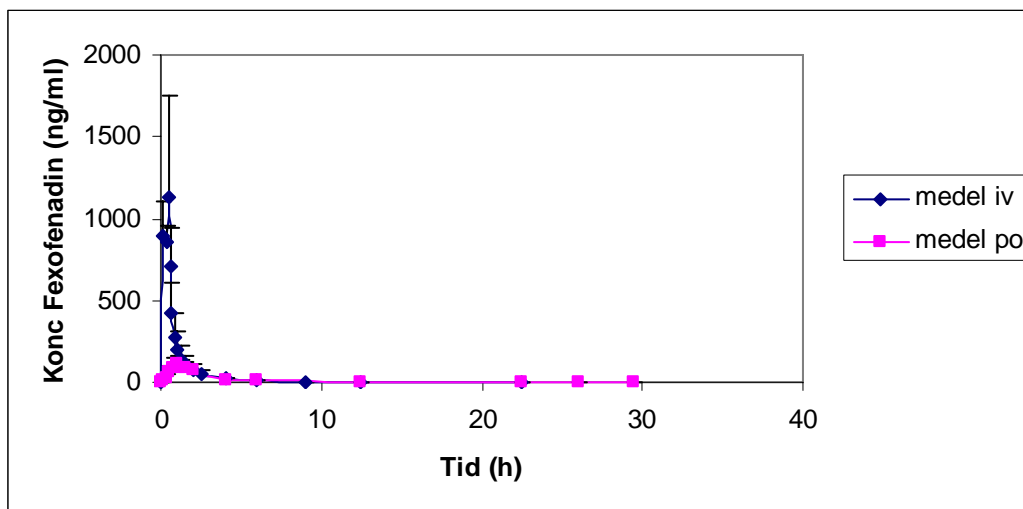
Tabell 1. Resultat från PK/PD-modellering. Parametrarna beräknades för varje häst ($n=5$) baserat på plasmakoncentrationer och effekt vid varje tidpunkt.

| Parameter | Median | intervall |
|-------------------|--------|-----------|
| E_{max} (%) | 92 | 55-97 |
| EC_{50} (ng/mL) | 16 | 1.1-23 |

E_{max} : maximal effekt; EC_{50} : den plasmakoncentration av fexofenadin som ger halva maximala effekten.

Tillräckliga plasmakoncentrationer av fexofenadin hindrade effektivt effekten av injicerat histamin i huden. Det var även ett klart samband mellan plasmakoncentration och effekt.

Tyvårr var halveringstiden kort och biotillgängligheten efter oral tillförel var i det närmaste obefintlig. Dessa data visas i **figur 2** och **tabell 2**.



Figur 2. Plasmakoncentration efter intravenös infusion (30 min) av fexofenadin 0,7 mg/kg och efter oral tillförel 10 mg/kg (n=5).

Tabell 2. Farmakokinetiska parametrar beräknade efter intravenös (IV) infusion av fexofenadin (0,7 mg/kg) under 30 min och efter oral (PO) giva (10mg/kg) till häst (n=5).

| Parameter | IV 0,7 mg/kg | PO 10 mg/kg |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Median (intervall) | Median (intervall) |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | 928 (570-1117) | 319 (245-376) |
| MRT _{inf} (h) | 0.80 (0.70-1.27) | 3.58 (3.33-4.17) |
| Cl (L/h·kg) | 0.75 (0.63-1.23) | |
| V _{ss} (L/kg) | 0.80 (0.53-0.93) | |
| C _{max} (ng/mL) | | 86 (70-177) |
| T _{max} (h) | | 1.25 (0.75-2.00) |
| t _{1/2λ} (h) | 2.4 (2.0-2.7) | 5.0 (4.0-5.6) |
| F (%) | | 2.6 (1.9-2.9) |

AUC: ytan under plasmakoncentrationskurvan från tiden 0 till oändligheten; MRT: *mean residence time* från tiden 0 till oändligheten; Cl: totalt kroppsclarence; V_{ss}: distributionsvolymen vid *steady state*; C_{max}: maximala plasmakoncentrationen; T_{max}: tiden till maximala plasmakoncentrationen; t_{1/2λ}: terminala halveringstiden; F: orala biotillgängligheten.

Vid oral tillförel var absorptionen snabb men biotillgängligheten endast mellan 2-3% vilket medför att det är inte är lämpligt att tillföra läkemedlet oralt till häst. Hos människa är biotillgängligheten uppskattad till ca 30% (Petri, 2005). Vid intravenös giva eliminerade

hästarna fexofenadin snabbt och halveringstiden var endast 2,0-2,7 h. Hästarna hade en stor förmåga att eliminera fexofenadin ($Cl = 0,75 \text{ L/kg,h}$). Halveringstiden efter oral giva var längre (4.0-5,6 h) men betydligt kortare än för människa där den terminala halveringstiden är 11-14 h (www.fass.se). Kinetiken för fexofenadin uppvisade stora likheter med klemastin som vi tidigare hade undersökt på häst (Törneket *et al.*, 2003). Visserligen är fexofenadin ett effektivt antihistamin på häst om tillräckliga plasmakoncentrationer erhålls men dess farmakokinetik i kombination med att läkemedlet inte finns tillgängligt i injektionslösning begränsar användningen till häst. Vi valde att inte arbeta vidare med fexofenadin utan fortsatta med cetirizin.

Cetirizin

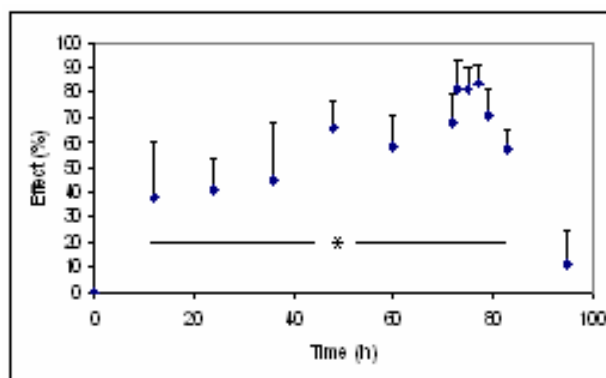
Syftet med försöket var att undersöka effekt och kinetik efter upprepad oral giva av cetirizin till häst. Pilotförsök på 2 hästar hade visat att upptaget efter oral giva var tillräckligt och att halveringstiden inte var alltför kort.

Inga bieffekter noterades under behandlingen med cetirizin. De viktigaste farmakokinetiska parametrarna presenteras i **tabell 3**. Plasmakoncentrationer av cetirizin kunde uppmätas i 30h efter den sista givan av läkemedlet. Cetirizin inhiberade effekten av histamin som injicerades intradermalt (**figur 3**). Storleken på de histamininducerade kvaddlarna var som störst ($84 \pm 7\%$) vid 77h (5 h efter sista givan) och vid 83h (11h efter sista givan) var effekten fortfarande 55%.

Tabell 3. Farmakokinetiska parametrar beräknade efter upprepad oral giva av cetirizin 0.2 mg/kg vid 0, 12, 24h och 0.4 mg/kg vid 36, 48, 60 och 72h (n=6)

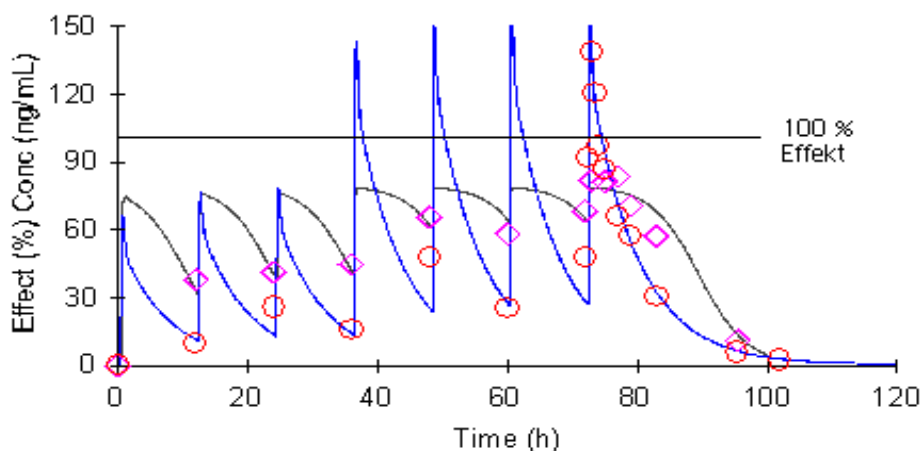
| Parameter | Cetirizine | |
|--------------------------|------------|-----------|
| | Median | Range |
| AUC_{inf} (ng·h/mL) | 379 | 347-453 |
| $C_{max0.2}$ (ng/mL) | 58 | 40-76 |
| $T_{max0.2}$ (h) | 0.8 | 0.7-1.0 |
| $C_{max0.4}$ (ng/mL)* | 132 | 118-168 |
| $T_{max0.4}$ (h)* | 1.0 | - |
| $t_{1/2,abs}$ (h) | 0.23 | 0.12-0.65 |
| $t_{1/2\alpha}$ (h) | 0.07 | 0.06-0.24 |
| $t_{1/2\beta}$ (h) | 5.8 | 4.1-5.9 |

AUC_{inf} : ytan under kurvan beräknad efter 1:a givan extrapolerad till oändligheten; $C_{max0.2}$: högsta beräknade maximala plasmakoncentrationen under ett dosintervall med dosen 0,2 mg/kg; $T_{max0.2}$: tiden till $C_{max0.2}$; $C_{max0.4}$: högsta beräknade maximala plasmakoncentrationen under ett dosintervall med dosen 0,4 mg/kg; $T_{max0.4}$: tiden till $C_{max0.4}$; $t_{1/2,abs}$: halveringstiden för absorptionen; $t_{1/2,\beta}$: terminala halverings-tiden



Figur 3. Effekten av cetirizin på histamininducerade kvaddlar i huden (medelvärden \pm SD, n = 6) efter upprepad oral giva av cetirizin 0.2 mg/kg vid 0, 12, 24h och 0.4 mg/kg vid 36, 48, 60 och 72h. * signifikant skillnad i jämförelse med kontroll (Dunnet's *post hoc test*, $p < 0,05$)

Resultaten från PK/PD-analysen redovisas i **figur 4**. Plasmakoncentrationen av cetirizin som ger 50% av maximal effekt beräknades till 22 ng/ml (medianvärdet inom intervallet 11-38 ng/ml). Maximala effekten var 93% (medianvärdet inom intervallet 66-120).



Figur 4. Medelvärden (n=6) av plasmakoncentration (O) och effekt (◇) av cetirizin efter upprepad oral giva 0.2 mg/kg vid 0, 12, 24h och 0.4 mg/kg vid 36, 48, 60 och 72h (n=6). Y-axeln representerar både koncentration (ng/ml) och effekt (%), 100% motsvarar total hämning av histamininducerade kvaddel i huden. De heldragna linjerna är beräknade med hjälp av PK/PD-modellen.

Cetirizin absorberades snabbt från gastrointestinkanalen och även effekten av cetirizin var snabbt insättande. Resultaten visar att cetirizin absorberades från hästens mage och tarm i betydligt högre utsträckning än fexofenadin och klemastin som tidigare undersöktes på vår avdelning (Törneke *et al.*, 2003). Den absoluta biotillgängligheten har inte bestämts eftersom vi inte givit cetirizin intravenöst (finns inte tillgängligt som läkemedel). Cetirizin har en nästan fullständig absorption och metaboliseras i låg grad efter oral tillförsel till människa (Wood *et al.* 1987, Benedetti *et al.* 2001). Halveringstiden var 5.8h (intervall 4,1-5,9h) vilket innebär att läkemedlet måste ges minst 2 ggr per dygn för att tillräcklig effekt ska uppnås och att *steady state* nivåer uppnås redan inom det första dygnet.

Cetirizin har ett brett terapeutiskt fönster hos människa och inga bieffekter kunde upptäckas i studien. Cetirizin har ingen eller låg antikolinerg aktivitet (Orzechowski, 2005) vilket är viktigt vid användning till häst för att undvika nedsatt motilitet i gastrointestinkanalen. Slutsatsen är att cetirizin tycks vara ett lämpligt antihistamin att använda till häst. Oral administrering av cetirizin, 0,2-0,4 mg/kg 2 ggr dagligen, gav en betydande hämning av histamininducerade kvaddlar i huden.

För att utvärdera det terapeutiska värdet av cetirizin behövs kliniska studier där effekten av cetirizin studeras vid behandling av hästar med allergiska tillstånd. Resultaten från detta projekt kommer att ge underlag för eventuella kliniska studier.

Publikationer

Olsén L., Ingvast-Larsson C., Larsson P., Broström H., Bondesson U., Sundqvist M. & Tjälve H. Fexofenadine in horse: pharmacokinetics, pharmacodynamics and effect of ivermectin pre-treatment on pharmacokinetics of the drug. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2006, 29, 129-135. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1111/j.1365-2885.2006.00724.x>

Olsén L., Broström H., Tjälve H., Bondesson U. and Ingvast-Larsson C. Cetirizine in healthy horses – oral pharmacokinetics and antihistaminic effect. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2006 Sept;29 Suppl 1:251. <http://www.blackwell-synergy.com/toc/jvp/29/s1>

Olsén L., Bondesson U., Tjälve H., Broström H. and Ingvast-Larsson C. Cetirizine in the horse – pharmacokinetics and pharmacodynamics. Manuskript, ska sändas till *Veterinary Journal*.

Populärvetenskaplig sammandrag och muntliga presentationer.

Ingvast-Larsson, C and Olsén L. Sommareksem – hindra och lindra. Hippocampusdagarna SLU, Uppsala. 25-26 oktober 2006. (*Invited speaker*)
<http://www2.slu.se/hippocampus/2006/hippocampusdagarna06.pdf>

Olsén L. Behandling av häst med antihistaminer. Seminarium SVA/SLU den 14 dec. 2006.

Olsén L. Behandling av häst med antihistaminer. Inbjuden att föreläsa i samband Göteborg Horse Show den 22/2, 2007.

Vi planerar även att publicera i veterinärtidningen och en artikel i Ridsport

Referenser

Benedetti, M.S., Plisnier, M., Kaise, J., Maier, L., Baltes, E., Arendt, C., McCracken, N. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 2001, 57:571-582.

Broström H, Larsson Å & Troedsson M. Allergic dermatitis (sweet itch) of icelandic horses in Sweden: an epidemiological study. *Equine Vet J*, 1987, 19:229-36.

Foster AP, Mc Kelvie J & Cunningham FM. Inhibition of antigen-induced cutaneous responses of ponies with insect hypersensitivity by the histamine-1-receptor antagonist chlorpheniramine. *Vet Rec* 1998, 143:189-93.

Orzechowski, R. F., Currie, D. S., Valancius, C. A. (2005). Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *European Journal of Pharmacology*. 506: 257-264.

Petri, N. Involvement of membrane transport proteins in intestinal absorption and hepatic disposition of drugs. Using fexofenadine as a model drug. Avhandling Uppsala universitet, 2005.

Rang HP, Dale MM & Ritter JM. Pharmacology. Churchill Livingstone, Edinburgh 1999. Sid 210-213, 240-242.

Sundquist M & Broström H. Terfenadine treatment in summer eczema. Abstracts, XVII Nordic Veterinary Congress, Reykjavik, Iceland 1994. p 61.

Tannergren, C., Petri, N., Knutson, L., Hedeland, M., Bondesson, U., Lennernäs, H. Multiple transport mechanisms involved in the intestinal absorption and first-pass extraction of fexofenadine. *Clin Pharmacol & Therap*, 2003, 74: 423-436.

Toutain, P. L., Autefage, A., Legrand, C., Alvinerie, M. Plasma concentration and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *J Vet Pharmacol & Therap*, 1994, 17: 459-69.

Toutain, P. L., Lees P. Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol & Therap*, 2004, 27: 467-477.

Törneke K, Ingvast-Larsson C, Pettersson K, Bergvall K, Hedeland M, Bondesson U & Broström H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clemastine in healthy horses. *J Vet Pharmacol Therap* 2003, 26:151-157.

Wood, S.G., John, B.A., Chasseaud, L.F. Yeh, J. Chung, M. The metabolism and pharmacokinetics of ¹⁴C-cetirizine in humans. *Annals of allergy*. 1987, 59:31-34.