

FELODİPİN

Sevgi TAKKA (*)

Füsun ACARTÜRK (*)

Özet: *Felodipin, 1,4 dihidropiridin yapısında, hipertansiyon tedavisinde oldukça yeni kullanılmaya başlanan bir maddedir. Bu derlemede felodipinin fizokimyasal özellikleri, miktar tayini, farmakolojisi, farmakokinetiği ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.*

Anahtar Kelimeler : *Felodipin, Antihipertansif, Farmakokinetik, Biyoyararlanım*

FELODIPINE

Summary: *Felodipine is a compound of 1,4 dihydropyridine structure which is recently used in the treatment of hypertension. The physicochemical properties, assay, pharmacology, pharmacokinetics and bioavailability of felodipine is discussed in this review.*

Keywords : *Felodipine, Antihypertensive, Pharmacokinetics, Bioavailability*

Başvuru Tarihi: 19.2.1992

Kabul Tarihi : 27.5.1992

(*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, 06330 Etiler - ANKARA.

GENEL BİLGİLER

Felodipin, 1,4 dihidropiridin yapısında, kalsiyum antagonisti olarak hipertansiyon tedavisinde oldukça yeni kullanılmaya başlanan bir ilaçtır. Kalsiyum antagonistlerinin terapötik ajan olarak önemi ilk kez 1963 yılında keşfedilmiştir (1). Son yıllarda kalsiyum antagonistlerinin hipertansiyon tedavisindeki önemi gittikçe artmıştır (2) ve bu gurup ilaçlar diüretiklere, β -adrenoreseptör antagonistlerine ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine alternatif olarak kullanılmaktadır (3, 4).

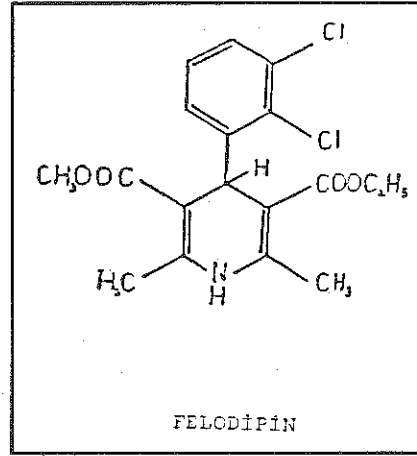
Felodipin, diğer kalsiyum antagonisti olan antihipertansif ilaçlara (verapamil, diltiazem, nifedipin) göre vasküler düz kas hücrelerinde daha fazla seçici etki göstermektedir (5).

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Felodipin, etil metil 4 - (2,3-diklorofenil)-1,4 - dihidro - 2,6 - dimetilpiridin - 3,5 dikarboksilat yapısındadır (Şekil 1) (6). Sarımsı kristalize bir toz olan felodipinin erime noktası 142-145 °C'dir (7). Suda çözünürlüğü 0.5 mg/l'tir (8). % 95'lik (h/h) etanolde ve diğer birçok organik çözücüde iyi çözünür (9). Yüksek lipofilik özellik gösterir (10). Felodipin sıcaklık ve nem oranındaki değişikliklerden etkilenmez. Bazı dihidropiridinlerden farklı olarak ışığa duyarlı değildir (9).

MİKTAR TAYİN YÖNTEMLERİ

Felodipin ve metabolitlerinin miktar tayininde spektrofotometrik yöntem (8),



Şekil 1. Felodipinin kimyasal yapısı (6)

yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (11) ve kütle spektroskopisi (12) yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca idrardan ekstraksiyon veya ters faz sıvı kromatografisi yöntemi ile ayrılan felodipinin miktar tayini gaz kromatografisi (GC) ile de yapılmaktadır (2, 13, 14, 15).

FARMAKOLOJİSİ

Felodipin, dihidropiridin türevi bir kalsiyum antagonistidir (16). Kalsiyum antagonistleri, gerek koroner damar düz kas hücrelerinin ve gerekse miyokart hücrelerinin membranındaki kalsiyum kanallarından hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederek etki gösterir (17, 18).

Felodipin, vasodilatör özelliğine bağlı olarak hem akut, hem de sürekli kullanışta sistolik ve diastolik kan basıncını belirgin bir şekilde düşürerek antihipertansif etki göstermektedir (2). Felodipinin, damar

düz kasları üzerinde seçiciliğe sahip olması yanında, miyokardın kasılabilirliğini ve iletisini olumsuz olarak etkilememesi önemli bir üstünlük getirmektedir. Damar düz kasları ve miyokard dokusu ile yapılan in vitro çalışmalar, felodipinin damar düz kasları üzerinde miyokarda göre 80-100 kat daha güçlü seçiciliğe sahip olduğunu ve kalp üzerinde olumsuz bir etki yapmaksızın kan basıncını belirgin bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir (19, 20).

Felodipinin ayrıca diüretik etkiye de sahip olması, hipertansiyon ve aynı zamanda renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımını mümkün kılmaktadır (21, 22).

Günlük doz 2.5 - 10 mg'dır. Yaşlılarda ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda dozun azaltılması gerektiği belirtilmektedir (12).

FARMAKOKINETİĞİ VE BİYİYARLANIMI

Absorpsiyon

Felodipin, oral olarak alındığı zaman gastrointestinal bölgeden tamamıyla ve hızla absorbe olmaktadır. Ancak diğer dihidropiridin türevi ilaçlarda (nifedipin, nikardipin) da olduğu gibi, felodipin karaciğerden ilk geçişte yüksek oranda metabolize olduğundan, sistemik dolaşıma yalnızca % 15'i geçer (23).

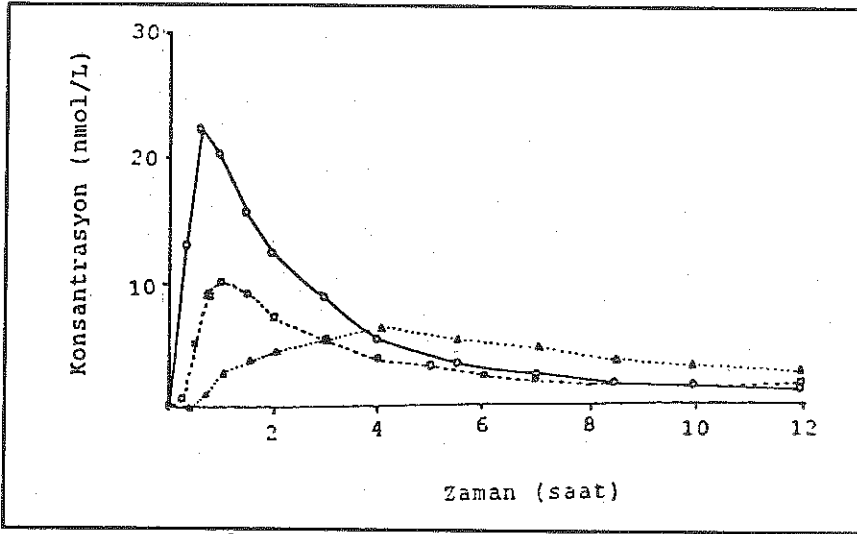
Felodipinin biyoyarlanımı üzerinde yiyeceklerin etkisinin incelendiği bir çalışmada felodipin çözeltisi yemekle birlikte alındığında, doruk plazma konsant-

rasyonu 29.8 nmol/L'den 15.1 nmol/L'ye düşmekte, ancak t_{max} 'da ve biyoyarlanımında herhangi bir değişiklik görülmemektedir. Buna karşılık felodipin tableti yiyeceklerle birlikte alındığında, t_{max} 65.6 dakikadan 131 dakikaya uzamakta; doruk plazma konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik görülmemekte, fakat biyoyarlanımı % 12.5'dan % 20.9'a yükselmektedir (12).

Edgar ve ark. doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanına (t_{max}) etkileyen faktörleri incelemişler ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanının dozaj şekline bağlı olarak değiştiğini gözlemişlerdir. Felodipin çözelti olarak verildiğinde t_{max} 0.6 saat; tek dozluk tablette t_{max} 1.5 saat ve denetimli salın preparatında t_{max} 4-5 saat bulunmuştur (Şekil 2). Biyoyarlanımı ise % 13-18 arasında değişmektedir (23).

Felodipinin farmakokinetiği üzerine yaşın etkisinin incelendiği bir çalışmada yaş arttıkça C_{max} , eğri altında kalan alan (AUC) ve atılım yarı ömrünün arttığı, plazma klirensinin ise düştüğü gözlenmiştir. Yaşın pek çok farmakokinetik parametreyi etkilediği belirtilmekle birlikte, herhangi bir yaştaki denekler arasında görülen farklılıklar da oldukça fazladır. Bundan dolayı felodipinin farmakokinetiğinde yaşın tek başına etken olmadığı; denge hali dağılım hacmi, t_{max} ve biyoyarlanım gibi parametreler üzerinde yaşın etkisinin zayıf olduğu belirtilmiştir (3).

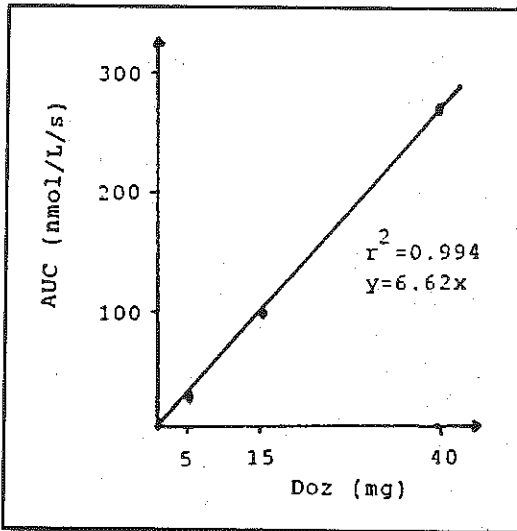
Felodipinin biyoyarlanımı üzerine dozun etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada, 5-40 mg doz aralığında, maksi-



Şekil 2. 10 mg felodipinin çözelti (○ - ○), tek dozluk tablet (□ ... □), ve denetimli salın tabletin (Δ ... Δ) oral kullanımlarını takiben belirlenen plazma konsantrasyonları (23)

mum plazma düzeyi ve konsantrasyon - zaman eğrisi altında kalan (AUC) doza bağlı olarak lineer bir artış göstermekle

beraber (Şekil 3), biyoyararlanımında anlamlı bir farklılık görülmediği belirtilmektedir (Tablo 1) (24).



Şekil 3. Üç farklı dozdaki felodipin çözeltisinin oral kullanımı takiben elde edilen AUC - doz grafiği (24)

Tablo 1. 5-40 mg doz aralığında oral felodipin çözeltisine ait absorpsiyon parametreleri (24)

Doz (mg)	Denek Sayısı	C_{max} (nmol/L)	t_{max} (s)	f (%)
27.5	8	70.1 ± 26.6	1.06 ± 0.40	16.2 ± 6.2
5	10	14.4 ± 5.4	0.57 ± 0.13	13.2 ± 3.5
15	10	48.0 ± 7.3	0.55 ± 0.22	15.3 ± 3.8
40	10	115 ± 25.	0.55 ± 0.09	15.5 ± 4.1

C_{max} : Maksimum plazma konsantrasyonu

t_{max} : Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı

f : ortalama biyoyararlanım

Felodipin ve diğer dihidropiridin türevlerine ait farmakokinetik veriler ve bağıl biyoyararlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi, kalsiyum kanal blokerlerinin biyoyararlanımı % 6.6-88 arasında değişmektedir (1).

DAĞILMA ve ATILIM

Felodipin iki kompartımanlı farmakokinetik modele uymaktadır. Dağılım hacmi 8-12 L/kg arasında değişmektedir. Ortalama % 99 oranında plazma proteinlerine bağlanır (24). Ancak yapılan çalışmalar sonucu proteinlere yüksek oranda bağlanan indometazin, fenitoin, tolbutamit ve varfarinin proteinlere bağlanmış felodipini etkilemediği, aynı zamanda felodipinin de bu ilaçların proteinlere bağlanmasını değiştirmedeği in vitro olarak gözlenmiştir (23).

Felodipine idrarda rastlanmayışı, ilacın hemen tamamıyla metabolize olduktan sonra atıldığını göstermektedir. İlaç yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmakta ve böbrek yoluyla atılamayacak kadar lipofilik özellik göstermektedir. Felodipinin ortalama klirensi 1.2 L/dak.'dır. Bu değer, ortalama klirens değerinin, karaciğer kan akışına (1.5 L/dak.) oranı ile elde edilen ekstraksiyon değeri ile (0.81) uyumludur ve felodipinin sistemik yararlanımından elde edilen oran (0.84) ile yaklaşık olarak aynıdır. Bu da eliminasyonun başlıca karaciğerden gerçekleştiğini göstermektedir (2, 25).

Dunselman ve ark., konjestif kalp yetmezliği olan hastaların felodipin kullanması durumunda, eğri altındaki alanın arttığını, atılım yarı ömrünün uzadığını ve klirens değerinin azaldığını gözlemişlerdir (25, 26).

Tablo 2. Dihidropiridin kalsiyum antagonistlerine ait farmakokinetik parametreler (24).

İlaç	Dozaj (mg)	Klirens (L/s/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2β} (s)	Plazma proteinlerine bağlanma (%)	Oral alımdan sonra eide edilen mutlak biyoyararlanam (%)
Felodipin	2.5 iv	49.4±9.4 L/s	9.7±4	10.2±4.7	>99	10-25
Isradipin	2.5,5,10 po	44.1±45.9 L/s	69-161 L	1.9-4.8		15-20
Nikardipin	15 iv	0.48±0.18		5±3	98-99	15-43
Nilvadipin	2,4,6 po	1.08		11±2		14
Nimodipin	30 µg/kg iv	0.84±0.24	0.94±0.41	1.06±0.16		6.6
Nisoldipin	0.5 iv	0.96	2.3	4		8.4
Nitrendipin	40 µg/kg iv	2.07±1.0	6.6±5.5	4.6±2.4		10-30
Amlodipin	10 iy	0.42±0.08	21.4±4.4	33.8±5.3	97	52-88

METABOLİZMASI

Felodipin, önce karaciğer mikrozomal sitokrom p-450 sistemi yoluyla okside olarak, herhangi bir vazodilatör etkisi olmayan piridin analoguna dönüşmekte ve bu oksidasyon işlemi atılım için başlıca metabolizasyon yolunu oluşturmaktadır. Oluşan metabolit daha sonra çeşitli metabolizasyon işlemlerine uğramakta ve en az on metabolit daha oluşmaktadır (12, 24, 27, 28, 29). Felodipinin metabolizasyonu Şekil 4'de gösterilmektedir.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Diğer kalsiyum antagonistleriyle de olduğu gibi, digoksin ve felodipin birlikte kullanıldıklarında, digoksinin maksimum plazma seviyesi yükselmektedir. Felodipin ve digoksin birlikte kullanıldığında, digoksinin dozu düşürülmelidir (12).

Spironolakton ve indometasin felodipinin farmakokinetiğini değiştirmemek-

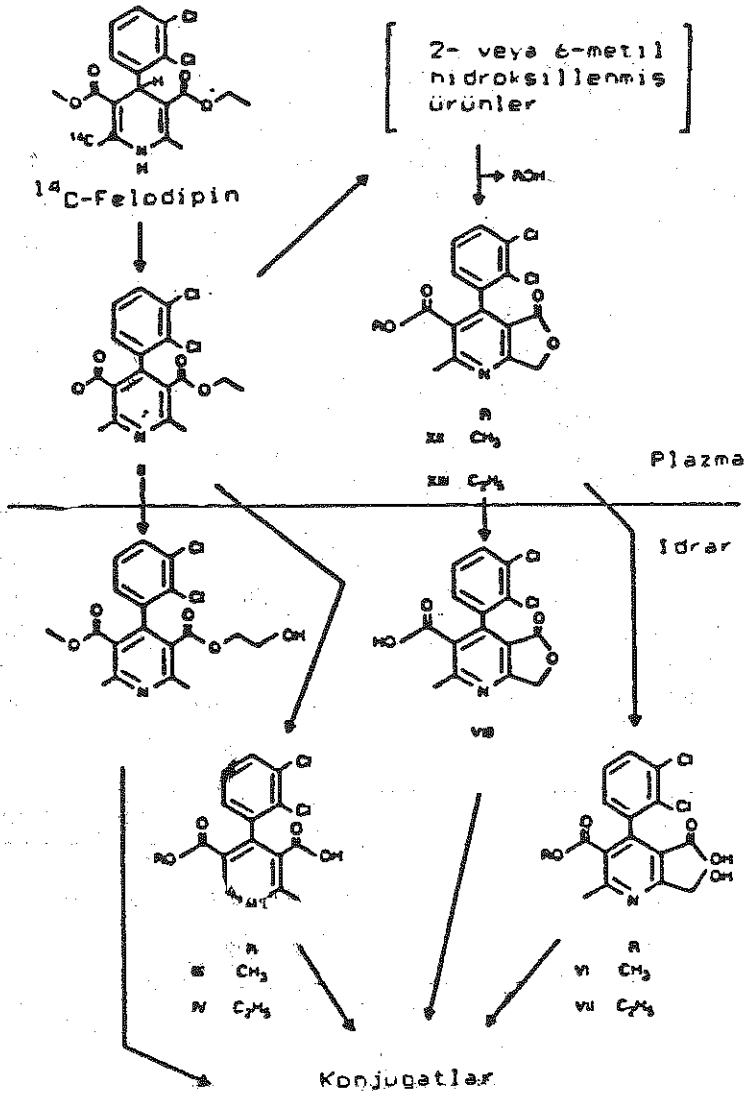
tedir. Buna karşılık felodipin, simetidin gibi sitokrom p-450 enzim sistemini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanılırsa, felodipinin plazma seviyesi artmaktadır (12).

Barbitüratlar ve diğer sitokrom p-450 sistemini uyaran ilaçlarla birlikte kullanıldığında felodipinin plazma seviyesi düşer (23).

Smith ve ark. yüksek klirens değerine sahip bir β-bloker (metaprolol) ile felodipin birlikte verildiğinde, aralarında farmakokinetik etkileşme olup olmadığını incelemişler ve sonuçta felodipin-metaprolol kombinasyonunun çok iyi tolere edildiğini gözlemişlerdir (30).

Capewell ve ark. ise, antikonvülsan kullanan epileptik hastalarda felodipin biyoyararlılığının % 6.6'ya düştüğünü bildirmişlerdir (31).

Felodipin ile yapılan pek çok çalışmada felodipin dozu, dozlamadan 10-



Şekil 4. Felodipinin idrar ve plazmada tayin edilen metabolitleri (12)

12 saat sonra, ölçülebilir plazma konsantrasyonunu vermeyecek kadar düşüktür. Dozlama aralığı 10-12 saat olan çalışmalarda atılım yarı ömrü 3-4 saat bulunurken, plazma seviyesinin 24 saat boyunca takip edilmesi için yüksek oranda felodipin verilen çalışmalarda atılım yarı ömrü 10-17 saat bulunmuştur. Bunun, karaciğerdeki metabolizasyonunun doygunluğundan kaynakladığı düşünülmektedir (18, 23, 24).

Hipertansiyon tedavisinde kan basıncının düşmesi felodipin konsantrasyonuna bağlıdır. Araştırmacılar 10 mg'lık ticari felodipin tabletlerinin oral olarak alındığında, zamana karşı kan-konsantrasyon eğrisinin önce hızlı ve yüksek bir doruk, daha sonra 12-24 saat arasında düşük felodipin plazma konsantrasyonları ile tanımlandığını gözlemişlerdir. Ticari tabletin dozu artırıldığında, dozla birlikte hipotansiyon riski, kızarma ve yüksek taşikardi gibi yan etkilerin de arttığını bildirmişlerdir. Bütün

bu yan etkileri önlemek ve 24 saat boyunca daha etkili bir kan basıncı sağlayabilmek için denetimli salan formülasyonlar geliştirilmiştir. Bu formülasyonlarda felodipinin plazma konsantrasyonunun düştüğü ve t_{max} 'in uzadığı belirtilmekle beraber, biyoyararlanımında tek dozluk tabletlere göre bir farklılık görülmediği belirtilmektedir (32).

Hart ve ark. (32) yaptıkları çalışmada, denetimli salan tablet ve tek dozluk tabletlerin kan basıncı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Yüz hasta üzerinde yapılan çalışmanın sonucunda kan basıncı üzerine, günde bir kez alınan denetimli salan dozaj formunun, günde iki kez kullanılan tek dozluk preparat şekli kadar etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmektedir.

Wingstrand ve ark. (8) yaptıkları çalışmada, üç farklı denetimli salan formülasyon geliştirerek (Tablo 3) bu formülasyonlar ile in vitro-in vivo çalışmaları yapmışlardır. Denetimli salan

Tablo 3. Denetimli salan felodipin formülasyonları (8)

	Tablet formülasyonları (mg)		
	A	B	C
Felodipin	10	10	10
Hidroksipropil selüloz	230		
Metil selüloz		230	261
Etil selüloz			20
Karboksipolimetilen			2
Tablet yardımcı maddeleri	ym. 460	470	460

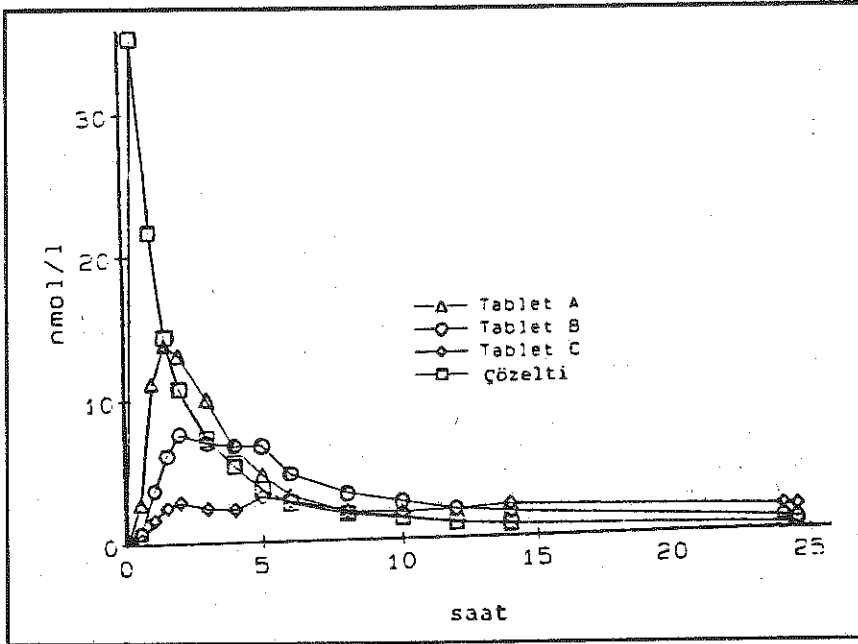
formülasyonlar karşılaştırıldığında, C_{max} değerindeki farklılıklar anlamlı bulunmuş, buna karşılık eğri altında kalan alan (AUC) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Şekil 5). Denetimli salan A ve B tablet formülasyonlarının biyoyararlanımlarında, tek dozluk preparata göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiş, buna karşılık C formülasyonunun biyoyararlanımı, tek dozluk preparata göre daha düşük bulunmuştur.

Blychert ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada çözelti, denetimli salan dozaj şekli ve günde iki defa verilen tek dozluk tabletlerden felodipinin absorpsiyon miktarını ve hızını incelemişlerdir (33). Felodipinin tek dozluk tablet ve çözeltiliden

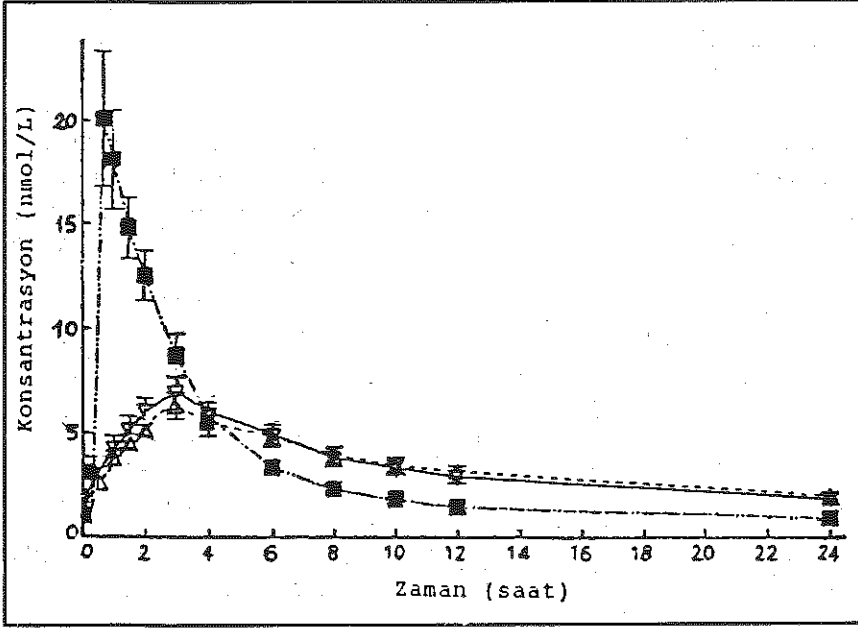
farklı hızlarda, fakat aynı miktarda absorplandığı gözlenmiştir. Denetimli salan formülasyonlar ile günde iki kez verilen tek dozluk preparatlar karşılaştırıldığında, felodipinin her iki dozaj şeklinden de tamamıyla absorplandığı ve benzer kan basıncı kontrolü sağlandığı saptanmıştır. Her iki dozaj şekli ile elde edilen kan profilleri Şekil 6'da gösterilmektedir.

McGrath ve ark., günde tek doz denetimli salan formülasyonla, günde iki kez verilen tek dozluk tableti karşılaştırmışlardır. Denetimli salanan formülasyonla kan basıncının 24 saat boyunca kontrol altında tutulduğu görülmüştür (34).

Hedner ve ark. (35) yaptıkları çalışmada ise, günde iki kez verilen 10 mg



Şekil 5. 10 mg denetimli salan felodipinin tablet ve çözelti halinde alındıktan sonra elde edilen plazma konsantrasyonları (8)



Şekil 6. 10 mg tek doz felodipin tablet (■-) ve denetimli salan tabletlerin (-△-, -▽-) oral alımını takiben elde edilen plazma konsantrasyonları (33).

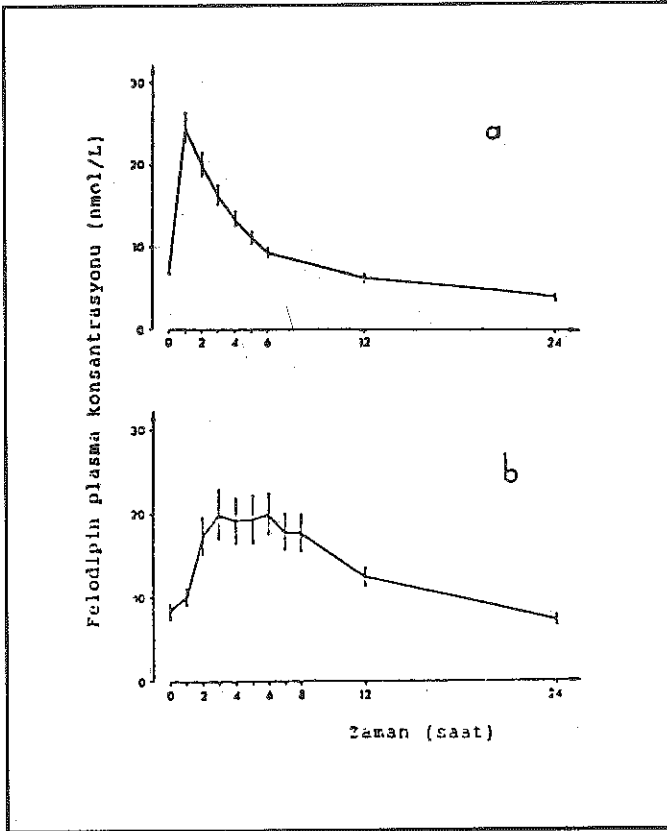
tek dozluk felodipin tableti ile 20 mg denetimli salan felodipin formülasyonunu karşılaştırmışlardır. Tek dozluk tablet 1.3 saatte maksimum konsantrasyona ulaşırken, denetimli salan formülasyonun 4.6 saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı gözlenmiştir. Tek dozluk tabletin 24. saatin sonundaki plazma konsantrasyonu 4.1 ± 0.2 nmol/L bulunurken, denetimli salan tabletin plazma konsantrasyonu 7.4 ± 0.7 nmol/L bulunmuştur (Şekil 7). Denetimli salan preparatın kan basıncı üzerinde 24 saatten daha fazla etkili olduğu belirtilmektedir.

Kalsiyum kanal antagonistlerinin transdermal absorpsiyon için uygunluğunun araştırıldığı bir çalışmada ise,

geçirgenlik özellikleri açısından nikardipin ve felodipinin transdermal formülasyonlar için uygun olduğu belirtilmektedir (36).

SONUÇ

Felodipin, hipertansiyon tedavisinde oldukça yeni kullanılmaya başlanmış olan bir kalsiyum antagonistidir. Felodipinin etkinliği birçok faktöre bağlıdır Uygulanan değişik dozaj şekillerine göre dozun emilen yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve felodipinin farklı hızlarda fakat aynı miktarda absorplandığı gözlenmiştir. Dozaj şekline göre biyoyararlanımın değişmediği ve ortalama siste-



Şekil 7. 10 mg tek doz felodipin tableti (a) ve 20 mg denetimli salan felodipin tabletine (b) ait plazma konsantrasyonları (35)

mik biyoyararlanımın % 13-18 arasında olduğu saptanmıştır. Yaşın pek çok farmakokinetik parametreyi etkilediği belirtilmekle beraber, felodipinin farmakokinetiğinde tek başına etken olmadığı görülmektedir. Bireysel farklılıklar yüzünden yarı ömrü oldukça farklılık gösterebilmektedir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmakta ve çeşitli ilaçlarla etkileşerek etkinliğinde değişiklikler olmaktadır. Tek dozluk pre-

paratları ile denetimli salan preparatları karşılaştırıldığında, denetimli salan preparatlar ile daha sürekli plazma konsantrasyonu elde edilebilmekte ve tek dozluk preparatta ortaya çıkan yan etkiler yok edilebilmektedir. Felodipinin, diğer kalsiyum antagonisti olan antihipertansif ilaçlara göre vasküler düz kas hücrelerinde daha fazla seçici etki gösterdiğinden, daha yaygın olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abenethy, D.R., Schwartz, J.B., "Pharmacokinetics of Calcium Antagonists under Development", *Clin. Pharmacokin.*, 15, 1-14, 1988.
2. Edgar, B., Regardh, C.G., Johnson, G., Johnsson, L., Lundborg, P., Löfberg, I., Rönn, O., "Felodipine Kinetics in Healthy Men", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 38, (2), 205-211, 1985.
3. Blychert, E., Edgar, B., Elmfeldt, D., Hedner, T., "A Population Study of the Pharmacokinetics of Felodipine", *Br. J. Clin. Pharmac.* 31, 15-24, 1991.
4. Muir, A.L. Wathen, C.G., "The Use of Felodipine in the Treatment of severe Hypertension", *Drugs*, 34 (Suppl. 3), 120-124, 1987.
5. Edgar, B., Regardh, C. G., Lundborg, P., Romare, S., Nyberg, G., Rönn, O., "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Felodipine in Healthy Subjects after Various Single, Oral and Intravenous Doses", *Biopharm. & Drug Disp.*, 8, 235-248, 1987.
6. Martindale, The Extra Pharmacopeia, 29 th Ed., The Pharmaceutical Press, s. 1499, 1989.
7. The Merck Index, 11. Ed., Merck & Co., USA, s. 3894, 1989.
8. Wingstam, K., Abrahamsson, B., Edgar, B., "Bioavailability from Felodipine Extended-Release Tablets with Different Dissolution Properties", *Int. J. Pharm.*, 60, 151-156, 1990.
9. "Plendil[®] - Felodipin, Ürün Bilgisi", Astra Özgün Araştırma Ürünü, Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş. Yayımları, sayfa 7.
10. Baarhielm, C., Dahlback, H., Skanberg, I., "In Vivo Pharmacokinetics of Felodipine Predicted from in Vitro Studies in Rat, Dog and Man", *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 59, 113-122, 1986.
11. Weidorf, L., "Bimodal Column Switching Liquid Chromatographic Assay of Six Metabolites of [¹⁴C] Felodipine in Rat Urine", *J. Chromatog.*, 343, 85-97, 1985.
12. Saltiel, E., Ellrodt, A.G., Monk, J.P., Langley, M.S., "Felodipine, a Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Hypertension", *Drugs*, 36 (4), 387-428, 1988.
13. Ahnoff, M., Ervik, M., Johansson, L., "Comparison of High-Selectivity Gas Chromatographic Methods, Including Column Switching, for the Determination of Felodipine in Plasma", *J. Chromatog.* 394, 419-427, 1987.
14. Hoffman, K.J., Weidolf, L., "Identification of Felodipine Metabolites in Rat Urine", *Biomedical*

- Mass Spectrometry*, 12, 414-423, 1985.
15. Weidolf, L., Borg, K.O., Hoffmann, K.J., "Urinary Metabolites of Felodipine, a New Vasodilator Drug in Man, Dog, Rat and Mouse", *Xenobiotica*, 14 (8), 657-666, 1984.
 16. Struyker-Boudier, H.A.J., Smits, J.F.M., De Mey, J.G.R., "The Pharmacology of Calcium Antagonists: A Review", *J. Cardiovas. Pharm.*, 15 (Suppl. 4), S1-S10, 1990.
 17. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara, Nüve Matbaası, 2. Cilt, s. 1051-1067, 1985.
 18. Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, Macmillan Publishing Company, 8th Ed. s. 764-783, 1990.
 19. Cooperative Study Group, "Felodipine, a New Calcium Antagonist, as Monotherapy in Mild or Moderate Hypertension", *Drugs*, 34 (Suppl. 3), 139-148, 1987.
 20. Andersson, O., Bengtsson, C., Elmfeldt, D., Haglund, K., Hedner, T., Seideman, P., Sjöberg, K.H., Strömngren, E., Aberg, H., Östman, J., "Short-term Effects of Felodipine, a New Dihydropyridine in Hypertension", *Br. J. Clin. Pharmac.*, 17, 257-263, 1984.
 21. Larsson, R., Karlberg, B.E., Gelin, A., Aberg, I., Regardh C.G., "Acute and Steady State Pharmacokinetics and Antihypertensive Effects of Felodipine in Patients with Normal and Impaired Renal Function", *J. Clin. Pharmacol.*, 30, 1020-1030, 1990.
 22. Regardh, C.G., Edgar, B., Olsson, R., Kendall, M., Collste, P., Shansky, C., "Pharmacokinetics of Felodipine in Patients with Liver Disease", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 36, 473-479, 1989.
 23. Edgar, B., Lundborg, P., Regardh, C.G., "Clinical Pharmacokinetics of Felodipine: A Summary", *Drugs*, 34 (Suppl. 3), 16-27, 1987.
 24. Edgar, B., Hoffmann, K., J., Lundborg, P., Regardh, C.G., Rönn, O., Weidolf, L., "Absorption, Distribution and Elimination of Felodipine in Man", *Drugs*, 29 (Suppl. 2), 9-15, 1985.
 25. Dunselman, J.M., Edgar, B., Scaf, A.H., Kuntz, C.E.E., Wesseling, H., "Pharmacokinetics of Felodipine after Intravenous and Chronic Oral Administration in Patients with Congestive Heart Failure", *Br. J. Clin. Pharmac.*, 28, 45-52, 1989.
 26. Dunselman, J. M., Scaf, A.H., Wesseling, H., "Oral Pharmacokinetics of Felodipine in Patients with Congestive Heart Failure: Variable Prediction Using Intra-

- nous Data", *J. Clin. Pharmacol.*, 29, 518-523, 1989.
27. Baarnhielm, C., Skanberg, I., Berg, K.O., "Cytochrome P-450 Dependent Oxidation of Felodipine - a 1,4 - dihydropyridine - to the Corresponding Pyridine", *Xenobiotica*, 14 (9), 719-726, 1984.
 28. Weidolf, L., Hoffman, K. J., "Physico-chemical Properties of Urinary Metabolites of Felodipine, a New Vasodilator Drug", *Acta Pharm. Suec.*, 21, 331-334, 1984.
 29. Hoffmann, K.J., Andersson, L., "Metabolism of [¹⁴C] Felodipine, a New Vasodilating Drug in Healthy Volunteers", *Drugs*, 34 (Suppl. 3), 43-52, 1987.
 30. Smith, S.R., Wilkins, M.R., Jack D.B., Kendall, M.J., Laughler, S., "Pharmacokinetic Interactions between Felodipine and Metoprolol", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 575-578, 1987.
 31. Capewell, S., Freestone, S., Critchley, J., Pottage, A., Prescott, L.F., "Reduced Felodipine Bioavailability in Patients Taking Anticonvulsants", *The Lancet*, 27, 480-482 1988.
 32. Hart, W., Wesberg, B., "Felodipine Extended - Release Tablets Once Daily are Equivalent to Plain Tablets Twice Daily in Treating Hypertension", *J. Cardiovasc. Pharm.*, 15 (Suppl. 4), S65-S69, 1990.
 33. Blychert, E., Wingstrand, K., Edgar, B., Lidman, K., "Plasma Concentration Profiles and Antihypertensive Effect of Conventional and Extended - Release Felodipine Tablets", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 29, 39-45, 1990.
 34. McGrath, B. P., Langton, D., Matthews, P. G., Syme, S., Treloar, K., Mcneil, J.J., "Comparison of Felodipine Extended Release and Conventional Tablets in Essential Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring", *J. Hypertens.*, 7 (8), 645-651, 1989.
 35. Hedner, T., Elmfeldt, D., Dahlöf, C., Sjögren, E., "Comparison of Antihypertensive Effect and Pharmacokinetics of Conventional and Extended Release Felodipine Tablets in Patients with Arterial Hypertension", *Drugs*, 34 (Suppl. 3), 125-131, 1987.
 36. Diez, I., Colom, H., Moreno, J., Obach, R., Peraire, C., Domenech, J., "A Comparative in Vitro Study of Transdermal Absorption of a Series of Calcium Channel Antagonists", *J. Pharm. Sci.*, 80 (10), 931-934, 1991.