

Dies ist eine wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte gGmbH, St.-Jürgenstrasse 1, 28177 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Bonn) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

## Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Februar 2008 (Überarbeitung der Version vom Januar 2001))

# Amlodipin

### Wirkstoff

Amlodipin besilat  
 Amlodipin maleat (Generika)  
 Amlodipin mesilat (Generika)

### Handelpräparate

Norvasc®, Generika 5 mg, 10 mg Amlodipin besilat  
 Generika 5 mg, 10 mg Amlodipin maleat  
 Generika 5 mg, 10 mg Amlodipin mesilat

### Zugelassene Indikationen

1. essentielle Hypertonie
2. chronisch stabile und vasospastische Angina pectoris

### Therapeutischer Nutzen

1. Eine relevante Überlegenheit von Amlodipin gegenüber anderen Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp in der Indikation „arterielle Hypertonie“ ist nicht nachgewiesen. Entsprechende Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten fehlen.
2. Insbesondere liegen keine qualitativ guten Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten zwischen Amlodipin und Nitrendipin vor; Amlodipin ist in der Indikation Hypertonie jedoch umfangreicher untersucht als Nitrendipin.
3. Ein Vorteil von Amlodipin gegenüber Diuretika, ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blockern in der Indikation „arterielle Hypertonie“ konnte in großen Outcome-Studien nicht nachgewiesen werden.
4. Hypertoniker mit diabetischer oder nichtdiabetischer Nephropathie sollten angesichts der im Vergleich zu anderen Antihypertensiva schlechteren Datenlage nicht in erster Wahl mit Amlodipin behandelt werden.
5. Stellenwert und Sicherheit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sind nicht abschließend beurteilbar. Hinsichtlich der Verhinderung einer Progression der Erkrankung hat Amlodipin keinen Vorteil gegenüber Placebo oder Enalapril gezeigt.
6. Amlodipin senkt als symptomatische Therapie deutlich die Frequenz pectanginöser Anfälle und die Rate an Koronareingriffen wegen anginöser Beschwerden. Belege für eine Überlegenheit gegenüber Nitro-Präparaten und Betablockern in dieser Indikation fehlen allerdings.
7. Amlodipin ist bei vasospastischer Angina wirksam; Vergleiche gegenüber Nitro-Präparaten liegen nicht vor.
8. Amlodipin wirkt sich im Vergleich zu Thiazid-Diuretika bei Hypertonikern verschlechternd auf eine Herzinsuffizienz aus.

9. Diabetiker scheinen keinem erhöhten kardiovaskulären Risiko unter der Therapie mit Amlodipin ausgesetzt zu sein.
10. Bei Nicht-Diabetikern ist unter Amlodipin gehäuft ein Diabetes mellitus neu aufgetreten, ohne allerdings Auswirkung auf das kardiovaskuläre Outcome zu haben.

## Therapie des Hypertonus

In direkten Vergleichs-Studien senkt Amlodipin den Blutdruck vergleichbar gut wie andere Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ, z.B. wie Nitrendipin, Nifedipin (retardiert), Felodipin, Nisoldipin, Nilvadipin oder Isradipin. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit zeigen sich dabei keine wesentlichen Unterschiede<sup>4-18,22</sup>.

Klinische Studien zum direkten Vergleich verschiedener Calciumantagonisten mit klinisch relevanten Endpunkte liegen nicht vor, insbesondere nicht zwischen Amlodipin und Nitrendipin und/oder retardiertem Nifedipin.

### Therapie des Hypertonus bei Patienten mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren

Große Studien mit wichtigen kardiovaskulären Endpunkten (Mortalität, Rate kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Insult) liegen für Amlodipin mittlerweile vor.

In der **ALLHAT**-Studie<sup>21</sup> zeigte sich bei hypertensiven Hochrisiko-Patienten nach einer mittleren Beobachtungszeit von knapp fünf Jahren unter Amlodipin dieselbe Rate koronarer Todesfälle bzw. Myokardinfarkte (kombinierter primärer Endpunkt) wie unter Chlortalidon (11,4 vs. 11,5 % berechnet auf 6 Jahre). Dagegen schnitt Amlodipin bei zwei von mehreren vordefinierten sekundären Endpunkten schlechter ab als das Diuretikum: es kam signifikant häufiger zum Neuauftreten oder zur Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (10,2 vs. 7,7 %) bzw. zu einer hospitalisierten/fatalen Herzinsuffizienz (8,4 vs. 6,5 %).

2006 wurden die Ergebnisse des in ALLHAT nicht primär vorgesehenen Vergleiches zwischen Amlodipin und Lisinopril veröffentlicht<sup>28</sup>. Der kombinierte primäre Endpunkt trat unter dem Calciumantagonisten vergleichbar häufig auf wie unter dem ACE-Hemmer,

jedoch kam es unter Amlodipin zu weniger Schlaganfällen (4,2 vs. 5,1 %) und zu weniger kombinierten kardiovaskulären Erkrankungen (26,9 vs. 27,9 %). Bei Aufschlüsselung dieses kombinierten Endpunktes fällt jedoch auf, dass unter Amlodipin mehr Herzinsuffizienzen (sowohl gesamt, als auch hospitalisiert/fatal) auftraten, wohingegen die Raten an Patienten, die aufgrund Angina pectoris oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit hospitalisiert wurden, geringer waren.

In einer weiteren großen Outcome-Studie, **ASCOT-BPLA**<sup>23</sup> mit einer Beobachtungsdauer von über fünf Jahren schützte ein Amlodipin/Perindopril-gestütztes Therapieregime hypertensive Hochrisiko-Patienten, die noch mindestens drei weitere Risikofaktoren aufwiesen, vergleichbar gut vor Herzinfarkt oder koronar bedingtem Tod wie ein Atenolol/Bendroflumethiazid-gestütztes Regime. Einige sekundäre Endpunkte wie beispielsweise die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder die Schlaganfallrate wiesen dagegen auf einen Vorteil des Amlodipin-Armes hin. Aufgrund zahlreicher methodischer Mängel (offenes Studiendesign; ungleiche Blutdrucksenkung in den Behandlungsarmen; fehlende Angaben zur Co-Medikation; mit Atenolol keine adäquate Vergleichssubstanz) ist die ASCOT-Studie allerdings nicht geeignet, die in der ALLHAT-Studie gezeigte Überlegenheit von Diuretika gegenüber Amlodipin zu widerlegen.

In **VALUE**<sup>24</sup>, einer großen Outcome-Studie an hypertensiven Hochrisikopatienten über knapp 4 Jahre, trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, hospitalisierte Herzinsuffizienz oder Notfallmaßnahmen zur Verhinderung eines Myokardinfarktes) unter Amlodipin genauso häufig auf wie unter Valsartan. Unter dem Calciumantagonisten erlitten allerdings weniger Patienten einen Myokardinfarkt (4,1 vs. 4,8 %) als unter dem Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Bei der Studienplanung war von einem Vorteil von Valsartan gegenüber Amlodipin ausgegangen worden. Dass sich die Erwartungen nicht bestätigten, könnte möglicherweise auf die um etwa 2 mmHg geringere Blutdrucksenkung unter Valsartan zurückzuführen sein.

Auch in der offenen, nur bezüglich der Endpunkt-Auswertung verblindeten **CASE-J**-Studie<sup>29</sup> war hinsichtlich des kombinierten primären kardiovaskulären Endpunktes, der sich aus vielen Einzelkomponenten zusammensetzte, kein Vorteil des Amlodipins gegenüber Candesartan zu erkennen (5,7 vs. 5,7 %).

## Therapie des Hypertonus in speziellen Risikogruppen

### Hypertensive Diabetiker

Bei Diabetikern kam es in Studien zu einem Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse unter Calciumantagonisten im Vergleich zu anderen Prüfsubstanzen. Auch Amlodipin schnitt im direkten Vergleich zu einem ACE-Hemmer (Fosinopril) schlechter ab<sup>30</sup>: es kam zu einer Häufung kardiovaskulärer Ereignisse, die als sekundäre Endpunkte untersucht wurden (kardiovaskuläre Gesamt-Ereignisse 42 vs. 27 %). Allerdings war diese Studie (**FACET**) auf einen Surrogat-Endpunkt gepowert und deshalb mit einer Fallzahl von 380 Patienten klein; zudem wies sie ein offenes Studiendesign auf und zeigte in den Behandlungsgruppen keine vergleichbare Blutdruckeinstellung. Die Ergebnisse sind somit wenig aussagekräftig.

Ein solch ungünstiger Effekt wurde in den genannten Outcome-Studien<sup>21;23;24</sup> nicht beobachtet, bei denen etwa 30 % aller eingeschlossenen Patienten Diabetiker waren. Sekundäranalysen<sup>31;32</sup> konnten keinen Unterschied bezüglich des primären Endpunktes für Amlodipin im Vergleich zu Chlorthalidon bzw. zu Valsartan erkennen. Bei den nicht-diabetischen Teilnehmern dieser Studien trat unter Amlodipin gegenüber Lisinopril<sup>33</sup> und gegenüber Angiotensin-Rezeptor-Blockern<sup>24;29;34</sup> im Verlauf um etwa 2-5 % häufiger ein neu diagnostizierter Diabetes mellitus auf. Hingegen war die Rate an Diabetes-Neudiagnosen unter Amlodipin um 2-3 % und signifikant geringer als unter Chlorthalidon<sup>33</sup> und unter Amlodipin/Perindopril ähnlich signifikant geringer als unter Atenolol/Bendroflumethiazid<sup>23</sup>. Eine neuere Meta-Analyse zu der Frage weist in die gleiche Richtung<sup>35</sup>.

### Hypertonus und Nephropathie

In der **AASK**-Studie<sup>36</sup> wurden Ramipril, Metoprolol und Amlodipin zur Blutdrucksenkung bei Hypertonikern mit nicht-diabetischer Nephropathie verglichen und die Auswirkung auf die Nierenfunktion anhand eines Surrogatparameters (mittlerer GFR-Abfall) untersucht. Klinische Endpunkte (GFR-Abfall um 50 %, terminales Nierenversagen, Tod) wurden als sekundäre Kriterien untersucht und traten unter Amlodipin signifikant häufiger auf als unter Ramipril; Ergebnisse zum Vergleich gegenüber Metoprolol liegen nicht vor. Aus Sicherheitsgründen wurde im Jahre 2000 der Amlodipin-Arm vorzeitig abgebrochen, da sich bei Teilnehmern mit proteinurischer nicht-diabetischer Nierenerkrankung ein höherer Abfall der mittleren GFR und eine erhöhte Rate an klinischen Endpunkten im Vergleich zu den anderen beiden Mitteln zeigte<sup>36</sup>.

In der **IDNT**-Studie<sup>25</sup> hatte Amlodipin im Gegensatz zu Irbesartan keinen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion bei Hypertonikern mit diabetischer Nephropathie. Der kombinierte primäre Endpunkt aus Verdoppelung des Kreatinins, terminaler Niereninsuffizienz und Gesamtmortalität trat signifikant häufiger unter Amlodipin als unter Irbesartan (41,1 vs. 32,6 %) und genauso häufig wie unter Placebo (39 %) auf. Unter Berücksichtigung des um 3,3 mmHg höheren durchschnittlichen Blutdrucks in der Placebogruppe bei Randomisierung muss sogar eine ungünstigere Wirkung des Amlodipins auf die Nierenfunktion befürchtet werden.

## Therapie der Angina pectoris

### Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei koronarer Herzkrankheit

Obgleich die Symptomatik der stabilen Angina pectoris mit Calciumantagonisten auch in Kombination mit Betablockern bzw. Nitraten gebessert werden kann, gab es Hinweise, dass sich langfristig eine Steigerung der Mortalität ergeben könnte. Dieser Verdacht betraf vor allem die raschwirkenden Zubereitungen von Nifedipin<sup>37;38</sup>.

In einer Metaanalyse<sup>39</sup> von über 90 randomisierten Studien bei stabiler Angina pectoris, in denen  $\beta$ -Blocker, Calciumantagonisten und/oder langwirksame Nitrate miteinander verglichen wurden, ließ sich dieser Verdacht nicht bestätigen. Es wurden Studien berücksichtigt, die Daten zu kardialen Todesfällen, Myokardinfarkten, Studienabbrüchen wegen Nebenwirkungen, Angina pectoris-Anfällen, Nitratanwendungen, und zur Belastbarkeit boten. Hinsichtlich Tod und Myokardinfarkt waren die Calciumantagonisten mit den Beta-Blockern vergleichbar; unter Beta-Blockern waren aber Angina pectoris-Anfälle seltener. Allerdings waren unter den vielen eingeschlossenen Studien nur eine zum direkten Vergleich von Amlodipin mit einem Beta-Blocker<sup>40</sup> und eine mit einem Nitrat<sup>41</sup>.

Bei elektiven Koronareingriffen (**CAPARES**)<sup>42</sup> wurde primär anhand der Koronardurchmesser und sekundär anhand eines kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und Notwendigkeit koronarer Eingriffe untersucht, ob Amlodipin gegenüber Placebo die Restenoserate bzw. die Rate an kardiovaskulären Ereignissen reduziert. Ein Einfluss auf den Koronardurchmesser war nicht nachzuweisen, wogegen der kombinierte klinische Endpunkt unter Amlodipin nach etwa vier Monaten um etwa 5 % seltener als unter Placebo auftrat. Letzteres war nahezu komplett auf

eine geringere Rate an erneuten koronaren Eingriffen wegen anginöser Beschwerden zurückzuführen. In der **PREVENT**-Studie<sup>43</sup> hatte Amlodipin ebenfalls keinen Einfluss auf die Koronardurchmesser; auch der kombinierte sekundäre Endpunkt aus Gesamtmortalität und relevanten kardiovaskulären Ereignissen blieb unbeeinflusst. Allerdings kam es unter Amlodipin über drei Jahre signifikant seltener zu einer instabilen Angina (etwa 2 % pro Jahr); zudem waren weniger koronare Revaskularisationen als unter Placebo notwendig (etwa 3 % pro Jahr). Auch diese Befunde bestätigen die vorwiegend symptomatische Wirkung von Amlodipin bei der koronaren Herzkrankheit.

Ergebnisse aus **CAMELOT**<sup>26</sup> suggerieren einen schützenden Einfluss des Amlodipins. Bei normotensiven Patienten mit KHK traten unter Amlodipin nach 24 Monaten signifikant weniger Ereignisse des kombinierten primären Endpunktes, der sich aus Tod und mehreren kardiovaskulären Endpunkten zusammensetzte, auf als unter Placebo (16,6 vs. 23,1 %) und tendenziell weniger als unter Enalapril (20,2 %). Die geringere Ereignisrate war fast ausschließlich auf eine Reduktion von koronaren Revaskularisationen und Angina pectoris-assoziierten Krankenhauseinweisungen zurückzuführen. Kein Unterschied war bei den klinisch harten Komponenten des primären Endpunktes (Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) zu erkennen.

Insgesamt lassen die Ergebnisse der Studien zur stabilen Angina pectoris erkennen, dass Amlodipin die Symptomatik der KHK deutlich reduziert, nicht aber ihre Progredienz günstig beeinflusst.

## Symptomatische Therapie der stabilen Angina pectoris

Bei der **chronischen Belastungsangina** reduzierte die einmal tägliche Gabe von Amlodipin die Zahl der Anfälle mit anginösen Beschwerden in vergleichbarem Maße wie Felodipin<sup>44</sup> oder die Gabe von retardiertem Nifedipin<sup>3</sup>, Nisoldipin<sup>17</sup> und Diltiazem<sup>45</sup>. Amlodipin verbesserte die Belastungstoleranz ähnlich gut wie Metoprolol<sup>46</sup>, Atenolol<sup>47;48</sup> oder Nadolol<sup>40</sup>. Auch gegenüber Ivabradin erwies sich Amlodipin als vergleichbar anti-anginös wirksam<sup>49</sup>.

Es liegen nur wenige Studien vor, die Amlodipin mit Nitraten verglichen. In ihnen ergaben sich Hinweise, dass Amlodipin gegenüber Isosorbidmononitrat<sup>50</sup> und Isosorbiddinitrat<sup>41</sup> in der Behandlung von KHK-Patienten überlegen sein könnte. Ein genereller Vorteil von Amlodipin im Vergleich zu Nitraten bei der symptomatischen Therapie der Belastungsangina ist jedoch nicht belegt.

Die Zulassung in der Indikation der **vasospastischen Angina pectoris** beruht auf einer kleinen (n = 52) doppelt verblindeten randomisierten placebo-kontrollierten Studie<sup>51</sup>. In einem vierwöchigen Beobachtungszeitraum wurde eine signifikante Anfallsreduktion nachgewiesen (Patiententagebuch-Aufzeichnungen); Nitroglycerin-Tabletten wurden eingespart. In der daran anschließenden offenen Erweiterungs-Phase bestätigten sich diese Beobachtungen. Weitere Studien bezüglich der vasospastischen oder unstillen Angina wurden nicht publiziert.

## Wirkungsweise

Amlodipin hemmt, in gleicher Weise wie andere Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ, den Calciumeinstrom in die Zellen der glatten Muskulatur. Die resultierende Vasodilatation findet vor allem in den peripheren Widerstandsgefäßen statt, was die

Blutdrucksenkung begründet. Zusätzlich werden auch Koronararterien erweitert. Der Calciumeinstrom in die Muskelzellen des Myocards wird in geringerem Ausmaß beeinflusst<sup>1</sup>.

## Besonderheiten

Bei Amlodipin wird von den Befürwortern der Substanz gegenüber anderen Calciumantagonisten die Kinetik des Wirkstoffes herausgestellt. Nach vollständiger Resorption treten maximale Plasmaspiegel ( $C_{max}$ ) erst nach 6 bis 12 Stunden auf, die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) liegt zwischen 35 und 50 Stunden (zum Vergleich Nitrendipin:  $C_{max}$  nach 1 bis 2 h,  $t_{1/2}$ : 2 bis 24 h). Stabile Wirkstoffspiegel werden bei dauerhafter

Einnahme von Amlodipin nach ca. einer Woche erreicht<sup>2</sup>. Durch die langsame „Anflutung“ sollen bestimmte klassische Nebenwirkungen der Dihydropyridine (Flush und Reflertachykardie) seltener auftreten. Ob hier generell ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber anderen lang wirkenden Calciumantagonisten bestehen, ist jedoch durch Vergleichsstudien mit anderen Dihydropyridinen nicht ausreichend belegt<sup>3-18</sup>.

## Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Knöchelödeme, Kopfschmerzen, Schwindel, abdominale Beschwerden, Müdigkeit, Muskelschmerz, Herzklopfen und Flush; vor allem Frauen sind hiervon betroffen. Ca. 1,5 % der Patienten brachen die Behandlung in Placebo-kontrollierten Studien wegen unerwünschter Wirkungen ab<sup>22</sup>. In den Langzeitstudien wurden allerdings Abbruchraten wegen Störwirkungen von bis zu 25 % beschrieben<sup>23-26</sup>.

Ob die Verträglichkeit von Amlodipin besser als die von Nitrendipin ist, bleibt ungesichert, da direkte Vergleiche beider Substanzen nicht doppel-blind durchgeführt

wurden<sup>22,27</sup>. Kopfschmerz und periphere Ödeme waren unter Amlodipin nicht relevant seltener als unter Nisoldipin<sup>17,18</sup>, Nivaldipin<sup>15</sup> und Nicardipin<sup>8</sup>. Gegenüber Nifedipin schien Amlodipin besser verträglich<sup>3,13</sup>, im Vergleich zu Felodipin sind die Ergebnisse widersprüchlich<sup>4,5</sup>. Amlodipin war schlechter verträglich als Isradipin<sup>7</sup>.

Schwere unerwünschte Wirkungen und Abbruchraten wegen unerwünschter Wirkungen traten unter Amlodipin in den Langzeitstudien, die das Dihydropyridin-Derivat mit Antihypertensiva anderer Klassen verglichen, in vergleichbarer Häufigkeit auf<sup>21,23-26</sup>.

## Schwangerschaft und Stillzeit

Hierzu liegt keine ausreichende Datenlage vor. Zwar haben tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt, das Risiko für den Menschen lässt sich daraus aber nicht abschätzen. Amlodipin darf somit während der Schwangerschaft

nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung verwendet werden. Während der Behandlung mit Amlodipin sollte nicht gestillt werden, da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht<sup>2</sup>.

## Dosierung und Anwendungshinweise

Die übliche Tagesdosis beträgt 5 mg Amlodipin einmal täglich. Die maximale Tagesdosis beträgt 10 mg. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Niereninsuffizienz beeinflusst die Eliminationshalbwertszeit nicht, hingegen kommt es bei älteren Menschen und bei Leberinsuffizienz zu erhöhten Serumspiegeln, so dass eine niedrigere Eingangsdosis gewählt werden sollte. Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist Amlodipin kontraindiziert. Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Vorsicht

geboten; aufgrund seiner hohen Eiweißbindung ist Amlodipin nicht dialysierbar<sup>2</sup>. Auch bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III – IV) ist Vorsicht geboten. Zwar scheinen sich die Patienten unter Amlodipin klinisch nicht zu verschlechtern, beschrieben wurde aber ein häufigeres Auftreten einer pulmonalen Stauung<sup>19,20</sup>. Bei hypertensiven Patienten kam es unter Amlodipin im Vergleich zu Thiazid-Diuretika häufiger zu einer Herzinsuffizienz<sup>21</sup>.

## Literatur

1. Mosby's Genrx : The complete reference for generic and brand drugs. Mosby 2000;10th edition.
2. Pfizer Pharma GmbH. Norvasc® 5 mg. Fachinformation 2006;1-3.
3. Sauerbrey-Wullkopf N, Kupper W. [Amlodipine versus nifedipine retard. A randomized double-blind comparative study on long-term efficacy and safety of amlodipine and nifedipine retard in the monotherapy of chronic stable angina pectoris]. *Herz* 2001;26:149-56.
4. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED, Tilvis R, Girerd X, Singh GP et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int.J Clin.Pract.* 1998;52:381-6.
5. Hoegholm A, Wiinberg N, Rasmussen E, Nielsen PE. Office and ambulatory blood pressure: a comparison between amlodipine and felodipine ER. Danish Multicentre Group. *J Hum.Hypertens.* 1995;9:611-6.
6. Ostergren J, Isaksson H, Brodin U, Schwan A, Ohman KP. Effect of amlodipine versus felodipine extended release on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertension. *Am.J Hypertens.* 1998;11:690-6.
7. Hermans L, Deblander A, De Keyser P, Scheys I, Lesaffre E, Westelinck KJ. At equipotent doses, isradipine is better tolerated than amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Br.J Clin.Pharmacol.* 1994;38:335-40.
8. Mounier-Vehier C, Jaboureck O, Emeriau JP, Bernaud C, Clerson P, Carre A. Randomized, comparative, double-blind study of amlodipine vs. nicardipine as a treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Fundam.Clin.Pharmacol.* 2002;16:537-44.
9. Zidek W, Spiecker C, Knaup G, Steindl L, Breuer HW. Comparison of the efficacy and safety of nifedipine coat-core versus amlodipine in the treatment of patients with mild-to-moderate essential hypertension. Hypertension Study Group. *Clin.Ther.* 1995;17:686-700.
10. Kes S, Caglar N, Canberk A, Deger N, Demirtas M, Dortlemehz H et al. Treatment of mild-to-moderate hypertension with calcium channel blockers: a multicentre comparison of once-daily nifedipine GITS with once-daily amlodipine. *Curr.Med.Res.Opin.* 2003;19:226-37.
11. Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Chourio JA, Armas-Padilla MC, Lopez L, Alvarez M et al. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses. *Blood Press Monit.* 2001;6:47-57.
12. Kalina Z, Okopien B, Madej A, Tokarz D, Maslankiewicz A, Szwed Z et al. Antihypertensive effect of amlodipine compared with nifedipine retard in patients with mild and moderate essential hypertension. *Boll.Chim.Farm.* 1998;137:281-5.
13. Ko GT, Chan HC, Chan CH. Blood pressure reduction and tolerability of amlodipine versus nifedipine retard in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized 1-year clinical trial. *Int.J Clin.Pharmacol.Ther.* 2001;39:331-5.
14. Mounier-Vehier C, Bernaud C, Carre A, Lequeuche B, Hotton JM, Charpentier JC. Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release. *Am.J Hypertens.* 1998;11:478-86.

15. Leonetti G. Effects of nilvadipine and amlodipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a double blind, prospective, randomised clinical trial. *Curr.Med.Res.Opin.* 2005;**21**:951-8.
16. Whitcomb C, Enzmann G, Pershad Singh HA, Johnson R, Ciuryla V, Reisin E. A comparison of nisoldipine ER and amlodipine for the treatment of mild to moderate hypertension. *Int.J.Clin.Pract.* 2000;**54**:509-13.
17. Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM, Weiss RJ, Koren M, Bittar N, Thadani U et al. Comparison of effects of nisoldipine-extended release and amlodipine in patients with systemic hypertension and chronic stable angina pectoris. *Am.J.Cardiol.* 2003;**91**:1274-9.
18. White WB, Saunders E, Noveck RJ, Ferdinand K. Comparative efficacy and safety of nisoldipine extended-release (ER) and amlodipine (CESNA-III study) in African American patients with hypertension. *Am.J.Hypertens.* 2003;**16**:739-45.
19. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1996;**335**:1107-14.
20. European Medicines Agency. Amlodipin® - Internationaler Freiname (INN): Amlodipin. Hintergrundinformation. *EMEA/CPMP* 2004;**0539**:1-14.
21. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). 1 2002;**288**:2981-97.
22. Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1995;**50**:560-86.
23. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895-906.
24. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;**363**:2022-31.
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N.Engl.J.Med.* 2001;**345**:851-60.
26. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2217-25.
27. Wang X, Gong L, Guo J, Wang X, Liu Y, Ye X et al. Parallel comparative trial of amlodipine and nitrendipine monotherapy in patients with essential hypertension. *J.Hypertens.Suppl* 1998;**16**:S43-S47.
28. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006;**48**:374-84.
29. Oghihara T, Nakao K, Fukui T, Fukuyama K, Ueshima K, Oba K et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008;**51**:393-8.
30. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;**21**:597-603.
31. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch.Intern.Med.* 2005;**165**:1401-9.
32. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J.Hypertens.* 2006;**24**:2163-8.
33. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch.Intern.Med.* 2006;**166**:2191-201.
34. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J.Hypertens.* 2006;**24**:1405-12.
35. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;**369**:201-7.
36. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:2719-28.
37. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;**274**:620-5.
38. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;**92**:1326-31.
39. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;**281**:1927-36.
40. Singh S. Long-term double-blind evaluation of amlodipine and nadolol in patients with stable exertional angina pectoris. The Investigators of Study 152. *Clin.Cardiol.* 1993;**16**:54-8.
41. Steffensen R, Melchior T, Bech J, Nissen H, Haastrup B, Grande P et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiovasc.Drugs Ther.* 1997;**11**:629-35.
42. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000;**35**:592-9.
43. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;**102**:1503-10.
44. Koenig W, Hoher M. Felodipine and amlodipine in stable angina pectoris: results of a randomized double-blind crossover trial. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 1997;**29**:520-4.
45. van Kesteren HA, Withagen AJ. A comparative study of once-daily amlodipine versus twice-daily diltiazem controlled release (CR) in the treatment of stable angina pectoris. Amlodipine Study Group. *Cardiovasc.Drugs Ther.* 1998;**12 Suppl 3**:233-7.
46. Midtbo K, Molstad P. Amlodipine versus slow release metoprolol in the treatment of stable exertional angina pectoris (AMSA). *Scand.Cardiovasc.J* 2000;**34**:475-9.
47. Dunselman PH, van Kempen LH, Bouwens LH, Holwerda KJ, Herweijer AH, Bernink PJ. Value of the addition of amlodipine to atenolol in patients with angina pectoris despite adequate beta blockade. *Am.J.Cardiol.* 1998;**81**:128-32.
48. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin.Cardiol.* 2000;**23**:763-70.
49. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;**67**:393-405.
50. Hall R, Chong C. A double-blind, parallel-group study of amlodipine versus long-acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina. *Cardiology* 2001;**96**:72-7.
51. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1993;**21**:1365-70.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen

Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.  
Evaluationsstand: Februar 2008