

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Kataldi 25 mg tablete

Kataldi 50 mg tablete

(klortalidon)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Kataldi ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Kataldi.

Detaljne upute o primjeni lijeka Kataldi, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Kataldi i za što se koristi?

Lijek Kataldi 50 mg tablete je generički lijek, a Kataldi 25 mg tablete hibridni lijek. To znači da je Kataldi esencijalno sličan referentnom lijeku *Higrotona 50 mg comprimidos* koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake. Referentni lijek *Higrotona* nije dostupan u jačini od 25 mg stoga se koristi izraz hibridni lijek za Kataldi 25 mg tablete.

Kataldi se koristi u odraslih za liječenje:

- povišenog krvnog tlaka (arterijska hipertenzija), kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima,
- zadržavanja tekućine u tkivima (edem) povezano s bolesti bubrega ili jetre,
- poremećaja u kojem dolazi do oštećenja bubrežnih kanalića (tubula), što dovodi do pojačanog mokrenja (bubrežni dijabetes insipidus).

Kako djeluje Kataldi?

Kataldi sadrži djelatnu tvar klortalidon koja je kemijski srodna sulfonamidima, ali zbog svog mehanizma djelovanja pripada skupini lijekova pod nazivom tiazidni diuretici. Tiazidni diuretici pomažu u smanjivanju količine vode u tijelu na način da potiču proizvodnju urina, čime se smanjuje krvni tlak.

Kako se primjenjuje Kataldi?

Farmaceutski oblik lijeka Kataldi je tableta, a put primjene lijeka je kroz usta. Doza se uvijek mora individualno prilagoditi. Preporučuje se uzimanje lijeka u jednoj dozi, ujutro uz doručak. Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Kataldi?

Budući da je lijek Kataldi generički (hibridni) lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka *Higrotona 50 mg comprimidos*. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Kataldi?

Budući da je Kataldi generički, odnosno hibridni lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Kataldi može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Kataldi odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Kataldi odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Higrotona*. Zaključeno je kako je korist primjene lijeka Kataldi veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Kataldi?

Kako bi se osiguralo da se Kataldi koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Kataldi, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Kataldi

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Kataldi 25 mg tablete i Kataldi 50 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 25. lipnja 2025. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Kataldi, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u srpnju 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Kataldi 25 mg tablete

Kataldi 50 mg tablete

(klortalidon)

Datum: Srpanj 2025.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet Kataldi 25 mg tablete i Kataldi 50 mg tablete, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 25. lipnja 2025. godine.

Lijek Kataldi indiciran je u odraslih za liječenje arterijske hipertenzije, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima; edema specifičnog uzroka: edemi uzrokovani zatajenjem bubrega i ascites zbog ciroze jetre u stabilnih bolesnika pod strogim nadzorom te dijabetesa insipidusa.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Klortalidon, djelatna tvar u lijeku Kataldi, kemijski je srodan sulfonamidima, no po svom mehanizmu djelovanja, klortalidon je diuretik povezan s benzotiadiazinom (tiazidom) s dugoročnom djelotvornošću. Tiazidi primarno djeluju na distalni bubrežni tubul (proksimalni konvulvuladni dio), inhibirajući reapsorpciju natrijeva klorida (antagonizirajući kotransport natrijevih i kloridnih iona) i potičući reapsorpciju kalcijevih iona (nepoznatim mehanizmom). Povećano izlučivanje natrijevih iona i vode putem korikalnog sabirnog kanala i/ili povećan protok dovode do pojačanog izlučivanja kalijevih i vodikovih iona.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Kataldi 50 mg tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), a odobrenje za stavljanje u promet lijeka Kataldi 25 mg tablete dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je lijek Kataldi 50 mg tablete generički lijek referentnog lijeka *Higrotona 50 mg comprimidos*, a Kataldi 25 mg tablete hibridni lijek referentnog lijeka *Higrotona 50 mg comprimidos* nositelja odobrenja Amdipharm Limited, odobrenog prvi put 1968. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Kataldi 25 mg tableta sadrži 25 mg klortalidona, dok jedna Kataldi 50 mg tableta sadrži 50 mg klortalidona.

Kataldi 25 mg tablete su pakirane u PVC/PVDC//Al ili Al//Al blistere, a svaka kutija sadrži 50 tableta. Kataldi 50 mg tablete su pakirane u PVC/PVDC//Al ili Al//Al blistere, a svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u tableti su mikrokristalična celuloza, žuti željezov oksid, natrijev laurilsulfat, povidon (PVPK-30), natrijev škroboglikolat (vrsta A), bezvodni koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar klortalidon je opisana u Europskoj farmakopeji.

Klortalidon je bijeli do žućkasto-bijeli prašak, vrlo teško topljiv u vodi, topljiv u acetonu i metanolu, gotovo netopljiv u metilenkloridu. Otapa se u razrijeđenim otopinama alkalnih hidroksida. Pokazuje polimorfizam.

Za djelatnu tvar klortalidon korištena je CEP procedura te se za podatke o proizvodnji te djelatne tvari proizvođač poziva na Ovjernicu. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM). Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Ph. Eur. za klortalidon i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari uz dodatno propisano ispitivanje proizvođača lijeka za raspodjelu veličine čestica djelatne tvari.

Za provjeru kakvoće djelatne tvari proizvođač lijeka koristi metode opisane u Ph.Eur. te vlastitu metodu za određivanje veličine čestica za koju su priloženi odgovarajući opis i podaci o validaciji.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije klortalidona i proizvođača djelatne tvari za šest serija klortalidona. Svi rezultati su unutar postavljenih granica i međusobno su usporedivi.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti klortalidona proizvođač se poziva na Ovjernicu, prema kojoj je period retestiranja djelatne tvari 60 mjeseci, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Kataldi 25 mg tablete su žute prošarane, okrugle, ravne tablete s ukošenim rubovima promjera približno 6,00 mm s utisnutom oznakom "L" s jedne strane ureza i "2" s druge strane ureza i bez oznaka s druge strane tablete.

Kataldi 50 mg tablete su žute prošarane, okrugle, ravne tablete s ukošenim rubovima promjera približno 7,20 mm s utisnutom oznakom "J" s jedne strane ureza i "5" s druge strane ureza i bez oznaka s druge strane tablete.

Formulacija lijeka Kataldi razvijena je po uzoru na referentni lijek *Higrotona 50 mg comprimidos*. Razvoj lijeka je odgovarajuće opisan. Priloženi su odgovarajući podaci o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu lijeka. Jačine lijeka je međusobno moguće razlikovati zbog različite veličine i oznaka na tableti.

Ispitivanje bioekvivalencije provedeno je s tabletama jačine 50 mg u odnosu na istu jačinu referentnog lijeka *Higrotona*. Za jačinu od 25 mg je zatraženo izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja djelatne tvari iz jačina lijeka od 50 mg i 25 mg. Obzirom da su profili oslobađanja djelatne

tvori između jačina 25 mg i 50 mg slični u svim ispitivanim medijima, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije je prihvaćen.

Postupak proizvodnje lijeka je jednostavan proizvodni postupak koji se temelji na tehnologiji vlažne granulacije te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik.

Opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja je odgovarajući te su podaci o validacijama analitičkih metoda u skladu sa ICH Q2 smjernicom.

Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije od svake jačine lijeka. Rezultati za sve analizirane serije su unutar predloženog zahtjeva kakvoće i rezultati među serijama su ujednačeni.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama u dugoročnim i ubrzanim uvjetima čuvanja. Priloženi su rezultati ispitivanja stabilnosti za po tri serije lijeka za svaku jačinu lijeka i vrstu primarnog pakiranja. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti pokazuju da je lijek fotostabilan. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva klortalidona su dobro poznata. Budući da je klortalidon dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Neklinička dokumentacija dostavljena uz zahtjev za davanje odobrenja temeljena je na literaturnim podacima te je odgovarajuća.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Obzirom da će se lijek Kataldi koristiti kao zamjena drugim lijekovima koji sadrže klortalidon s istovjetnom ili sličnom indikacijom, stavljanje ovog lijeka na tržište neće uzrokovati povećanje izloženosti okoliša u odnosu na ukupnu potrošnju klortalidona već se smatra da će preuzeti dio potrošnje ostalih već odobrenih lijekova s istom djelatnom tvari na tržištu u Republici Hrvatskoj te je opravdano neprovođenje dodatnih ekotoksikoloških ispitivanja.

IV. KLINIČKI PODACI

U svrhu davanja odobrenja za lijek Kataldi dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Kataldi 50 mg tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Higrotona 50 mg comprimidos*, Amdipharm Limited, s tržišta Španjolske.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 50 mg, dok je za jačinu lijeka od 25 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni svi uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (sve jačine su proizvedene istim proizvodnim postupkom, kvalitativno su jednake i kvantitativno proporcionalne, klortalidon pokazuje linearnu farmakokinetiku u terapijskom rasponu doza).

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između jačina 25 mg i 50 mg u različitim puferima koji pokrivaju fiziološki pH raspon 1,2 do 6,8 iz kojih je vidljiva međusobna sličnost, potvrđena izračunom faktora sličnosti f_2 faktora ($f_2 > 50$). Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) je prihvaćen te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog s jačinom lijeka od 50 mg mogu ekstrapolirati na jačinu lijeka od 25 mg.

Provedeno ispitivanje je otvoreno, randomizirano, križno (2 periode, 2 sekvence) ispitivanje bioraspoloživosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 14 dana. Prema sažetku opisa svojstava lijeka referentnog lijeka, lijek se uzima ujutro uz obrok, međutim ispitivanje provedeno u uvjetima natašte je prihvatljivo zato što hrana nema značajan utjecaj na apsorpciju i bioraspoloživost klortalidona. Preporuke o uzimanju ovog lijeka uz doručak dane su isključivo u svrhu poboljšanja gastrointestinalne podnošljivosti s obzirom da su mučnina i povraćanje česte nuspojave prilikom uzimanja klortalidona. U ispitivanju je sudjelovalo 36 zdravih, odraslih, muških ispitanika, od kojih su 33 ispitanika završila ispitivanje. U farmakokinetičku i statističku analizu uključeni su svi ispitanici koji su završili ispitivanje, odnosno ukupno 33 ispitanika.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar klortalidon.

Tijekom ispitivanja zabilježena su manja odstupanja od protokola koja nisu imala utjecaj na kliničke ishode ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina $\pm$ SD, $t_{\max}$ (median, raspon), $n=33$:

Tretman	AUC_{0-72 h} [ng/ml/h]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	5610,376 $\pm$ 1294,1660	276,590 $\pm$ 81,2535	2,750 (1,25 - 4,75)
Referentni lijek	4820,861 $\pm$ 1042,0953	248,785 $\pm$ 70,4931	2,250 (1,00 - 5,00)
CV%	14,80	20,25	
*Omjer (90 % CI)	116,60% 109,65% - 124,00%	111,02% 102,10% - 120,72%	

AUC_{0-72 h}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t=72 h.
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

* ln-transformirane vrijednosti

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-72 h} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00% te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Dodatno su dostavljeni usporedni profili oslobađanja referentnog i ispitivanog lijeka u tri različita medija pH 1,2 (QC medij), pH 4,5 i pH 6,8. Usporedba profila oslobađanja pomoću faktora f_2 pokazala je da disolucijski profili ispitivanog i referentnog lijeka nisu slični u niti jednom od ispitivanih medija. Ipak, sukladno smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **, budući da je bioekvivalencija dokazana *in vivo*, rezultati usporednog *in vitro* oslobađanja ne smatraju se klinički značajnim.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan*, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Kataldi.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Kataldi 50 mg tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka *Higrotona 50 mg comprimidos* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. Lijek Kataldi 25 mg tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni lijek referentnog lijeka *Higrotona 50 mg comprimidos* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između lijeka Kataldi i referentnog lijeka *Higrotona 50 mg comprimidos* (jačine 50 mg) kao i dodatnom usporedbom profila oslobađanja djelatne tvari iz lijeka u jačinama 25 mg i 50 mg, potvrđena je bioekvivalencija lijeka Kataldi s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Kataldi 25 mg tablete i Kataldi 50 mg tablete 25. lipnja 2025. godine.