

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Kataldi 25 mg tablete

Kataldi 50 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kataldi 25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 25 mg klortalidona.

Kataldi 50 mg tablete

Jedna tableta sadrži 50 mg klortalidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Kataldi 25 mg tablete:

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:

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.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kataldi je indiciran u odraslih za liječenje:

- arterijske hipertenzije, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima
- edema specifičnog uzroka:
 - edemi uzrokovani zatajenjem bubrega
 - ascites zbog ciroze jetre u stabilnih bolesnika pod strogim nadzorom
- dijabetesa insipidusa

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza se uvijek mora individualno prilagoditi.

Potrebno je koristiti najnižu dozu za održavanje optimalne djelotvornosti, osobito u starijih bolesnika.

Hipertenzija (odrasli)

Kod blage hipertenzije često je dovoljna doza od 25 mg na dan ili 50 mg tri puta tjedno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 50 mg na dan. Ako se tlak ne smanji dovoljno, preporučuje se kombiniranje s drugim antihipertenzivima (npr. beta blokatori, vazodilatatori, antagonisti kalcija, ACE inhibitori, rezerpin), tako da se, općenito, može koristiti niska doza svake od komponenti.

Edemi specifičnog uzroka

Najniža učinkovita doza određuje se progresivnom titracijom doze. Ne preporučuje se da primijenjena doza bude viša od 50 mg na dan. Ako se ne postigne željeni odgovor, ako je to potrebno, primijenit će se pozitivni inotropi ili inhibitor angiotensin-konvertirajućeg enzima.

Dijabetes insipidus (odrasli)

Početna doza: 100 mg klortalidona, dvaput dnevno. Za dozu održavanja obično je dovoljno 50 mg dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika preporučuje se primjena najniže učinkovite doze klortalidona.

U tih bolesnika, klortalidon se eliminira sporije nego u zdravih mladih odraslih osoba, iako je apsorpcija jednaka.

Stoga se preporučuje stroga kontrola doze i učestalosti primjene ovisno o stupnju funkcionalne nesposobnosti bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega preporučuje se najniža moguća uobičajena učinkovita doza.

Klortalidon i tiazidni diuretici gube svoj učinak kada je klirens kreatinina manji od 30 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Klortalidon se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina.

Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Primjerice, koristiti početnu dozu od 0,5 mg/kg/48h i maksimalnu dozu od 1,7 mg/kg/48h.

Način primjene

Preporučuje se uzimanje jednokratne doze lijeka, ujutro uz doručak.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na klortalidon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- anurija
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)
- teško oštećenje funkcije jetre
- hipokalijemija otporna na terapiju ili stanja s povećanom deplecijom kalija
- hiponatrijemija
- hiperkalcijemija
- simptomatska hiperuricemija
- hipertenzija tijekom trudnoće
- Addisonova bolest

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Klortalidon se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili progresivnom bolešću jetre, jer i najmanje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita zbog primjene tiazidnih diuretika mogu dovesti do hepatičke kome, osobito u bolesnika s cirozom jetre (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnike koji primaju klortalidon i soli litija treba nadzirati jer diuretici mogu smanjiti izlučivanje litija i tako povećati njegovu razinu u plazmi (vidjeti dio 4.5.).

Za bolesnike s teškom koronarnom arterijskom bolešću ili cerebralnom arteriosklerozom preporučuje se oprezan raspored doziranja, kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova.

Odnos koristi i rizika treba procijeniti u sljedećim kliničkim stanjima: dijabetes melitus (potrebe za hipoglikemijskim lijekovima mogu se promijeniti), giht u anamnezi, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija, sistemski eritemski lupus u anamnezi (kod primjene tiazidnih diuretika strukturno sličnih klortalidonu postoji mogućnost akutne egzacerbacije ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa), pankreatitis, osjetljivost na tiazidne diuretike ili druge lijekove izvedene iz sulfonamida (postoji rizik od reakcija preosjetljivosti u bolesnika s alergijama ili bronhalnom astmom u anamnezi), simpatektomija (može pojačati antihipertenzivne učinke) i dojenčad sa žuticom zbog rizika od hiperbilirubinemije.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega tiazidi mogu izazvati azotemiju, a njihova ponovljena primjena može biti kumulativna.

Elektroliti

Liječenje tiazidnim diureticima povezano je s promjenama elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezijemija, hiperkalcijemija i hiponatrijemija (bolesnici liječeni klortalidonom ne bi trebali slijediti strogu dijetu s niskim unosom soli). Hipokalijemija može pretjerano pojačati odgovor srca na toksične učinke digitalisa.

Kao i kod svih tiazida, kaliureza inducirana klortalidonom ovisna je o dozi i razlikuje se među ispitanicima. Primjena 25-50 mg na dan rezultira prosječnim smanjenjem koncentracije kalija u serumu za 0,5 mmol/l. U slučaju dugotrajnog liječenja, koncentracija kalija u serumu mora se mjeriti na početku terapije te zatim nakon 3-4 tjedna. Stoga, dokle god na ravnotežu kalija ne utječu dodatni čimbenici (npr. povraćanje, proljev, promjena bubrežne funkcije, itd.), koncentracija kalija u serumu može se određivati svakih 4-6 mjeseci.

Ako je potrebno, klortalidon se može kombinirati s oralnim dodacima kalija ili diureticima koji štede kalij (npr. spironolakton ili triamteren). U slučaju kombinirane terapije, potrebno je pratiti razinu kalija u serumu. Ako je hipokalijemija popraćena kliničkim simptomima, npr. mišićna slabost, pareza i promjene na EKG-u, liječenje klortalidonom se mora prekinuti.

Kombinacija klortalidona i dodataka kalija ili diuretika koji štede kalij mora se izbjegavati u bolesnika koji istovremeno dobivaju ACE inhibitore ili inhibitore angiotenzina II.

U starijih bolesnika, bolesnika s ascitesom zbog ciroze jetre i bolesnika s edemom uzrokovanim nefrotskim sindromom posebno je indicirano praćenje elektrolita u serumu. U slučaju edema uzrokovanog nefrotskim sindromom, u normokalemijskih bolesnika bez znakova deplecije volumena klortalidon treba primjenjivati samo pod strogim nadzorom.

Stariji su bolesnici osjetljiviji na hipotenzivne učinke i učinke elektrolita, s gubitkom kalija i posljedičnim rizikom od toksičnosti digitalisa. Također, u starijih bolesnika snažan i dugotrajan diuretski učinak klortalidona može uzrokovati stanje urinarne inkontinencije.

Metabolički učinci

Razina mokraćne kiseline u serumu mogla bi se povećati tijekom liječenja klortalidonom; međutim, akutni napadaji gihta rijetko su se događali tijekom liječenja.

Iako bi liječenje klortalidonom moglo negativno utjecati na toleranciju glukoze, rijetko dolazi do pojave šećerne bolesti tijekom liječenja.

U bolesnika na dugotrajnoj terapiji tiazidima i diureticima povezanim s tiazidima, opažena su manja i djelomično reverzibilna povećanja koncentracije ukupnog kolesterola, triglicerida ili LDL kolesterola u plazmi. Klinička važnost ovih nalaza još uvijek je predmet rasprave.

Klortalidon se ne koristi kao lijek prve linije u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću ili u osoba koje su podvrgnute liječenju hiperkolesterolemije (dijeta ili kombinacija)

Koroidalni izljev, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamid ili lijekovi koji su derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratsku reakciju koja rezultira koroidalnim izljevom s defektom vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju pojavu smanjene vidne oštine ili boli u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka primjene klortalidona. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno je liječenje čim prije prekinuti primjenu lijeka. Moglo bi biti potrebno razmotriti promptna medicinska ili kirurška liječenja ako intraokularni tlak ostane nekontroliran. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u anamnezi.

Ostali učinci

Antihipertenzivni učinak ACE inhibitora ili blokatora receptora angiotenzina II potencira se tvarima koje povećavaju aktivnost renina u plazmi (diureticima). Stoga se preporučuje smanjiti dozu diuretika ili prekinuti liječenje diureticima 2-3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorom ili blokatorima receptora angiotenzina II.

Tijekom liječenja klortalidonom ne preporučuje se dugotrajno izlaganje suncu, jer postoji rizik od pojave fotoosjetljivosti.

Interakcije s laboratorijskim pretragama

Interakcije s dijagnostičkim testovima:

- bentiromid: istodobna primjena tiazidnih diuretika za vrijeme bentiromidnog testa poništava rezultate testa budući da se tiazidni diuretici također metaboliziraju u arilamine i stoga povećavaju postotak obnovljene paraaminobenzojeve kiseline (PABA)
- test izlučivanja fenolsuftaleina (FSF)
- testovi na fentolamin i tiramin

Interakcije s fiziološkim/laboratorijskim vrijednostima:

- bilirubin
- kalcij
- kolesterol, lipoproteini niske gustoće i trigliceridi
- kreatinin (koncentracije u serumu mogu porasti)
- mokraćna kiselina
- koncentracije kalcija u urinu (mogu porasti)

Primjena kod sportaša

Bolesnike treba upozoriti da ovaj lijek sadrži klortalidon koji može dati pozitivne rezultate na doping testovima.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na djelovanje klortalidona može utjecati primjena sljedećih lijekova:

- kortikosteroida, adenokortikotropnog hormona (ACTH), β_2 agonista, amfotericina i karbenoksolona: Primjena ovih lijekova može povećati hipokalijemijski učinak diuretika, uz rizik od srčanih i/ili mišićnih promjena.
- nesteroidnih protuupalnih lijekova (npr. indometicin): Istovremena primjena određenih nesteroidnih protuupalnih lijekova može oslabiti diuretski i antihipertenzivni učinak diuretika. Zabilježeni su izolirani slučajevi oštećenja bubrežne funkcije u predisponiranih bolesnika.
- antikolinergika (npr. atropin, biperiden): Mogu uzrokovati povećanje bioraspoloživosti tiazidnih diuretika, vjerojatno zbog smanjene gastrointestinalne pokretljivosti i smanjenog gastričkog pražnjenja.
- anionsko izmjenjivačkih smola (npr. kolestiramin). Može doći do promjene apsorpcije tiazidnih diuretika. U tom se slučaju može očekivati smanjenje farmakološkog učinka. Međutim, odvajanje doze klortalidona i smola, na način da se klortalidon primjenjuje najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati nakon primjene smola, može potencijalno smanjiti interakciju među njima.

Primjena klortalidona može utjecati na djelovanje sljedećih lijekova:

- digitalisa: Hipokalijemija ili hipomagnezijemija uzrokovana diureticima pogoduje pojavi srčanih aritmija uzrokovanih primjenom digitalisa (vidjeti dio 4.4.).
- antidijabetika: Možda će biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih antidijabetika, zbog rizika od smanjenja hipoglikemijskog učinka, zbog mogućeg smanjenog oslobađanja inzulina iz gušterače zbog hipokalijemijskog učinka.
- litijevih soli: Diuretici mogu smanjiti izlučivanje litija i time povećati njegovu razinu u plazmi. Budući da diuretici povećavaju razinu litija u krvi, u bolesnika koji primaju litij i klortalidon potrebno je pratiti razine litija. Tijekom istovremene primjene diuretika, u bolesnika s poliurijom uzrokovanom primjenom litija uočen je paradoksalni antiuretski učinak.
- neuromuskularnih blokatora koji su derivati kurarea: Hipokalijemija uzrokovana diureticima pojačava neuromuskularno blokirajuće djelovanje derivata kurarea.
- diuretici pojačavaju djelovanje antihipertenziva (gvanetidina, metildope, betablokatora, vazodilatatora, antagonista kalcija, ACE inhibitora)
- alopurinola: Istodobna primjena tiazidnih diuretika može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.
- amantidina: Istodobna primjena tiazidnih diuretika može povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantidinom.
- diazoksida: Istodobna primjena tiazidnih diuretika može povećati hiperglikemijski učinak diazoksida.
- citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamida, metotreksata): Istodobna primjena tiazidnih diuretika može smanjiti njihovo izlučivanje bubrezima i pojačati mijelosupresivne učinke.
- vitamina D ili kalcijevih soli: Primjena tiazidnih diuretika može pojačati povećanje serumskog kalcija zbog inhibicije njegovog izlučivanja mokraćom.
- ciklosporina: Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta.
- ketanserina: Istodobna primjena ketanserina povećava rizik od hipokalijemije i produljenog QT intervala.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klortalidon je kontraindiciran kod hipertenzije u trudnoći.

Nema podataka, ili su oni ograničeni, za primjenu klortalidona u trudnica. Međutim, klortalidon bi, poput drugih diuretika, mogao smanjiti perfuziju posteljice. Tiazidi bi također mogli prijeći u krvotok fetusa i uzrokovati poremećaje elektrolita. U novorođenčadi je zabilježena tromocitopenija tijekom

liječenja tiazidom. Također je moguće da tiazidni diuretici imaju izravan učinak na glatke mišiće i inhibiraju porod. Stoga treba izbjegavati primjenu klortalidona tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Klortalidon se izlučuje u majčino mlijeko takvom brzinom da se očekuje da ima učinak na dojenje novorođenčadi/dojenčadi.

U majki liječenih s 50 mg klortalidona dnevno, prije i nakon poroda, razine lijeka u krvi fetusa bile su približno 15% onih pronađenih u krvi majke. Koncentracije klortalidona u amnionskoj tekućini i majčinom mlijeku odgovarale su približno 4% koncentracije u krvi majke.

Klortalidon se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko (omjer mlijeko: plazma, 0,05%) budući da tiazidni diuretici mogu potisnuti laktaciju tijekom prvog mjeseca. Zbog mogućih teoretskih štetnih učinaka na dojenče, njegovu primjenu kod dojilja treba izbjegavati. Tijekom liječenja klortalidonom potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Primjena klortalidona se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne koriste metode kontracepcije, osim ako klinička situacija žene ne zahtijeva liječenje klortalidonom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Malo je vjerojatno da će klortalidon utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kao i drugi antihipertenzivi, klortalidon može izazvati omaglicu ili pospanost u nekih osoba, osobito na početku liječenja, kod promjene doze ili konzumacije alkohola. Bolesnike koji primaju klortalidon treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili strojevima ako osjete omaglicu ili pospanost.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su povezane s poremećajima elektrolita kao što su hipokalijemija, hipomagnezijemija, hiperkalcijemija i hiponatrijemija i primjenom visokih doza.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeće nuspojave su dobivene iz više izvora, uključujući i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet, te su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake skupine i organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, počevši od najčešćih nuspojava. Učestalosti su definirane na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$), Često ($\geq 1/100$ i $<1/10$), Manje često ($\geq 1/1\,000$ i $<1/100$), Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $<1/1\,000$), Vrlo rijetko ($<1/10\,000$), Nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko	trombocitopenija leukopenija agranulocitoza i eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	

Vrlo često	hipokalijemija, hiperuricemija i hiperlipidemija (pretežno pri vrlo visokim dozama)
Često	hiponatrijemija, hipomagnezijemija i hiperglikemija gubitak apetita
Rijetko	hiperkalcijemija, glikozurija, neadekvatna kontrola diabetes mellitusa i gihta
Vrlo rijetko	hipokloremijska alkalozia
Poremećaji živčanog sustava	
Često	omaglica
Rijetko	parestezija glavobolja
Poremećaji oka	
Rijetko	smetnje vida
Nepoznato	koroidalni izljev akutni glaukom zatvorenog kuta akutna miopija
Srčani poremećaji	
Rijetko	aritmije
Poremećaji krvožilnog sustava	
Često	ortostatska hipotenzija koja se može pogoršati primjenom alkohola, anestetika i sedativa
Vrlo rijetko	vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko	nekardiogeni plućni edem
Poremećaji probavnog sustava	
Često	blaga mučnina i povraćanje bolovi u abdomenu zatvor i proljev
Vrlo rijetko	pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko	intrahepatična kolestaza, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	urtikarija i drugi oblici kožnog osipa
Rijetko	reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo rijetko	tubulointersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	erektilna disfunkcija

Zabilježeni su slučajevi koroidalnog izljeva sa poremećajem vidnog polja nakon primjene tiazida i tiazidima sličnih diuretika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Kod trovanja zbog predoziranja klortalidonom javljaju se sljedeći znakovi i simptomi: omaglica, mučnina, pospanost, hipovolemija, hipotenzija i promjene elektrolita povezane sa srčanim aritmijama i grčevima u mišićima.

Liječenje

Izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca i davanje aktivnog ugljena ako je bolesnik pri svijesti. Također je indicirano davanje intravenskih tekućina i nadoknada elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: diuretici niskog praga, isključujući tiazide, sulfonamidi, čisti, ATK oznaka: C03BA04

Klortalidon, djelatna tvar u lijeku Kataldi, kemijski je srodan sulfonamidima, no on je diuretik povezan s benzotiadiazinom (tiazidom) s dugoročnom djelotvornošću.

Mehanizam djelovanja

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.

U osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, nakon primjene 12,5 mg klortalidona dolazi do diureze. Posljedično povećanje izlučivanja natrija i klorida u mokraći ovisi o dozi i javlja se u obje skupine bolesnika, u normalnih i edematoznih bolesnika.

Diuretski učinak počinje nakon 2-3 sata, postiže svoj maksimum nakon 4-24 sata te može trajati 2-3 dana.

Farmakodinamički učinci

Tiazidom inducirana diureza prvobitno dovodi do smanjenja volumena plazme, minutnog volumena srca i sistemskog krvnog tlaka. Moguće je da se aktivira sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

U hipertenzivnih bolesnika klortalidon blago snižava krvni tlak. Tijekom kontinuirane primjene, hipotenzivni učinak se održava, vjerojatno zbog pada perifernog otpora; minutni volumen srca se vraća na početne vrijednosti prije liječenja, volumen plazme ostaje donekle smanjen, a aktivnost renina u plazmi može biti povšena.

Kod dugotrajne (kronične) primjene, antihipertenzivni učinak klortalidona ovisi o dozi između 12,5 mg i 50 mg na dan. Povećanje doze iznad 50 mg povećava metaboličke komplikacije i rijetko ima terapijsku korist.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kao i kod drugih diuretika, kada se klortalidon primjenjuje kao monoterapija, kontrola krvnog tlaka postiže se u približno polovice bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom. Općenito, utvrđeno je da stariji bolesnici i bolesnici crne rase dobro reagiraju na diuretike kada se daju kao primarna terapija. Randomizirana ispitivanja u starijih osoba pokazuju da liječenje hipertenzije ili pretežno sistoličke hipertenzije niskim dozama tiazidnih diuretika, kao što je klortalidon, u starijih bolesnika

smanjuje ukupnu kardiovaskularnu bolest, koronarnu bolest srca te morbiditet i mortalitet od moždanog udara.

Kombinirano liječenje s drugim antihipertenzivima pojačava učinak snižavanja krvnog tlaka. U velikog udjela bolesnika koji ne reagiraju dovoljno na monoterapiju, naknadno se može postići sniženje krvnog tlaka.

Budući da tiazidni diuretici, uključujući klortalidon, smanjuju izlučivanje kalcijevih iona, korišteni su za sprječavanje ponovnog stvaranja bubrežnih kamenaca kalcijevog oksalata. Osim toga, kod starijih žena je smanjen gubitak koštane mase.

Uočeno je da tiazidni diuretici mogu biti korisni kod nefrogenog dijabetesa insipidusa. Mehanizam djelovanja i dalje nije jasan.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene doze od 50 mg klortalidona, bioraspoloživost je približno 64%, a najviša koncentracija u plazmi obično se postiže nakon 8-12 sati. Za doze od 25 i 50 mg, vrijednosti C_{max} su u prosjeku 1,5 µg/ml (4,4 µmol/l) odnosno 3,2 µg/ml (9,4 µmol/l). Za doze do 100 mg postoji proporcionalno povećanje AUC-a. Nakon ponovljene primjene oralnih doza od 50 mg, srednje koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od 7,2 µg/ml (21,2 µmol/l) postižu se nakon 1-2 tjedna, izmjereno na kraju intervala doziranja od 24 sata.

Distribucija

50-76% klortalidona vezano je za proteine plazme i akumulira se prvenstveno u eritrocitima, uspostavljanjem velikog broja veza visokog afiniteta s njihovom karboanhidrazom, tako da je samo mali dio lijeka slobodan u plazmi. Tako se tijekom liječenja dozom od 50 mg i u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi nalazi samo 1,4% klortalidona. *In vitro*, vezanje klortalidona na proteine plazme je približno 76%, a protein na koji se najviše veže je albumin.

Klortalidon prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko. U majki koje su primale 50 mg klortalidona na dan prije i nakon poroda, u krvi fetusa pronađene su razine klortalidona koje su predstavljale 15% onih prisutnih u krvi majke. Razine klortalidona pronađene u majčinom mlijeku i amnionskoj tekućini predstavljale su $\pm$ 4% razine klortalidona u krvi majke.

Biotransformacija

Samo mali postotak lijeka se metabolizira u jetri. Unutar 120 sati, oko 70% doze izlučuje se mokraćom i fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku.

Eliminacija

Izlučivanje putem jetre u žuč predstavlja manji put eliminacije.

Poluvijek eliminacije iznosi otprilike 50 sati, i to se ne mijenja niti nakon dugoročne primjene lijeka. Većina apsorbirane doze izlučuje se putem bubrega sa srednjim bubrežnim klirensom iz plazme od 60 ml/min.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ne mijenja farmakokinetiku klortalidona, stoga nije potreba prilagodna doze u ovoj skupini bolesnika.

U starijih bolesnika apsorpcija klortalidona nije promijenjena, ali je njegova eliminacija usporena pa se preporučuje oprez pri određivanju terapije ovih bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embrionalnog i/ili fetalnog razvoja pokazale su da klortalidon nema teratogeni potencijal u štakora. U drugoj studiji uočeno je da oralna primjena klortalidona u različitim dozama tijekom ranih faza trudnoće kod miševa, štakora, hrčaka i zečeva ne ometa embrionalni razvoj. Studija na Novom Zelandu s bijelim kunićima zaključila je da nema konačnog učinka vezanog uz liječenje klortalidonom na učestalost većih malformacija ili manjih anomalija.

Mutagenost

Testovi indukcije genskih mutacija provedeni na kulturama bakterija ili stanica sisavaca dali su negativne rezultate. Kromosomske abnormalnosti uočene su *in vitro* u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) pri visoko citotoksičnim dozama.

Međutim, nisu uočeni nikakvi znakovi indukcije kromosomskog oštećenja, niti u testovima koji se odnose na mogućnost indukcije popravka DNA u stanicama jetre kod štakora niti u testovima koji se odnose na mogućnost indukcije mikronukleusa u koštanoj srži miševa ili jetri štakora. Posljedično, smatra se da su rezultati uočeni u CHO stanicama povezani s citotoksičnošću, a ne s genotoksičnošću. Stoga je zaključeno da ne postoje mutageni rizici povezani s primjenom klortalidona kod ljudi.

Kancerogenost

Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
željezov oksid, žuti
natrijev laurilsulfat
povidon (PVPK-30)
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kataldi 25 mg tablete

50 (5x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru
50 (5x10) tableta u Al//Al blisteru

Kataldi 50 mg tablete

30 (3x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru
30 (3x10) tableta u Al//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kataldi 25 mg tablete: HR-H-641214206
Kataldi 50 mg tablete: HR-H-784603843

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-