

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Kataldi, 25 mg, tablete

Kataldi, 50 mg, tablete

INN: hlortalidon

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Kataldi, 25 mg, tablete*

Jedna tableta sadrži 25 mg hlortalidona.

*Kataldi, 50 mg, tablete*

Jedna tableta sadrži 50 mg hlortalidona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

*Kataldi, 25 mg, tablete*

Žute prošarane, okrugle, ravne tablete sa zakošenim ivicama prečnika približno 6,00 mm sa utisnutom oznakom „L“ sa jedne strane podeone linije i „2“ sa druge strane podeone linije i bez oznaka sa druge strane tablete.

*Kataldi, 50 mg, tablete*

Žute prošarane, okrugle, ravne tablete sa zakošenim ivicama prečnika približno 7,20 mm sa utisnutom oznakom „J“ sa jedne strane podeone linije i „5“ sa druge strane podeone linije i bez oznaka sa druge strane tablete.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Kataldi je indikovano kod odraslih pacijenata za lečenje:

- arterijske hipertenzije, kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima,
- edema specifičnog uzroka:
  - edemi uzrokovani insuficijencijom bubrega,
  - ascites zbog ciroze jetre kod stabilnih pacijenata pod strogim nadzorom.
- *diabetes insipidus-a*.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Doza leka se uvek mora individualno prilagoditi.

Potrebno je koristiti najmanju dozu za održavanje optimalne efikasnosti, posebno kod starijih pacijenata.

#### *Hipertenzija (odrasli)*

Kod blage hipertenzije često je dovoljna doza od 25 mg na dan ili 50 mg tri puta nedeljno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 50 mg na dan. Ako se krvni pritisak ne smanji dovoljno, preporučuje se kombinovana terapija sa drugim antihipertenzivima (npr. beta blokatori, vazodilatatori, antagonisti kalcijuma, ACE inhibitori, rezerpin), tako da se, generalno, može koristiti mala doza svake od komponenti.

#### *Edemi specifičnog uzroka*

Najmanja efikasna doza se određuje progresivnom titracijom doze. Ne preporučuje se da primenjena doza bude veća od 50 mg na dan. Ako se ne postigne željeni odgovor, ako je to potrebno, treba primeniti lek sa pozitivnim inotropnim dejstvom ili inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima.

#### *Diabetes insipidus (odrasli)*

Početna doza: 100 mg hlortalidona, dva puta dnevno. Za dozu održavanja obično je dovoljno 50 mg dnevno.

#### *Posebne populacije*

##### *Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata preporučuje se primena najmanje efikasne doze hlortalidona.

Kod tih pacijenata, hlortalidon se eliminiše sporije nego kod zdravih mladih odraslih osoba, iako je resorpcija jednaka.

Zato se preporučuje stroga kontrola doze i učestalosti primene u zavisnosti od stepena funkcionalne nesposobnosti pacijenta.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se najmanja moguća uobičajena efektivna doza.

Hlortalidon i tiazidni diuretici gube svoje dejstvo kada je klirens kreatinina manji od 30 ml/min.

#### *Pedijatrijska populacija*

Hlortalidon se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 12 godina.

Treba koristiti najmanju efikasnu dozu. Na primer, koristiti početnu dozu od 0,5 mg/kg/48 h i maksimalnu dozu od 1,7 mg/kg/48 h.

### Način primene

Preporučuje se uzimanje jednokratne doze leka, ujutru uz doručak.

## 4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na hlortalidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- anurija,
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min),

- teško oštećenje funkcije jetre,
- hipokalemija rezistentna na terapiju ili stanja sa povećanim gubitkom kalijuma,
- hiponatremija,
- hiperkalcemija,
- simptomatska hiperurikemija,
- hipertenzija tokom trudnoće,
- Addisonova bolest.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Upozorenja

Hlortalidon treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili progresivnom bolešću jetre, jer i najmanje promene u ravnoteži tečnosti i elektrolita zbog primene tiazidnih diuretika mogu dovesti do hepatične kome, posebno kod pacijenata sa cirozom jetre (videti odeljak 4.3).

Pacijente koji uzimaju hlortalidon i soli litijuma treba pratiti, jer diuretici mogu da smanje izlučivanje litijuma i tako povećaju njegovu koncentraciju u plazmi (videti odeljak 4.5).

Za pacijente sa teškom bolešću koronarnih arterija ili cerebralnom arteriosklerozom, preporučuje se oprezan režim doziranja, kao i kod drugih antihipertenzivnih lekova.

Odnos koristi i rizika treba proceniti u sledećim kliničkim stanjima: dijabetes melitus (potrebe za hipoglikemijskim lekovima se mogu promeniti), giht u anamnezi, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija, sistemski eritemski lupus u anamnezi (kod primene tiazidnih diuretika strukturno sličnih hlortalidonu postoji mogućnost akutne egzacerbacije ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa), pankreatitis, osetljivost na tiazidne diuretike ili druge lekove derivate sulfonamida (postoji rizik od reakcija preosetljivosti kod pacijenata sa alergijama ili bronhijalnom astmom u anamnezi), simpatektomija (može pojačati antihipertenzivne efekte) i odojčad sa žuticom zbog rizika od hiperbilirubinemije.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, tiazidi mogu da izazovu azotemiju, a njihova ponovljena primena može da dovede do kumulativnog efekta leka.

##### *Elektroliti*

Lečenje tiazidnim diureticima povezano je sa promenama elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezemija, hiperkalcemija i hiponatremija (pacijenti lečeni hlortalidonom ne bi trebalo da budu na strogoj dijeti sa smanjenim unosom soli). Hipokalemija može preterano da pojača odgovor srca na toksične efekte digitalisa.

Kao i kod svih tiazidnih diuretika, izlučivanje kalijuma urinom indukovano hlortalidonom zavisi od doze i razlikuje se među ispitanicima. Primena 25-50 mg na dan dovodi do prosečnog smanjenja koncentracije kalijuma u serumu za 0,5 mmol/l. U slučaju dugotrajne terapije, koncentracija kalijuma u serumu mora se odrediti na početku terapije, a zatim nakon 3-4 nedelje. Posle toga, sve dok nije pod uticajem dodatnih faktora (npr. povraćanje, dijareja, promena bubrežne funkcije i drugo), koncentracija kalijuma u serumu mora da se određuje na svakih 4-6 meseci.

Ako je potrebno, hlortalidon se može kombinovati sa oralnim suplementima kalijuma ili diureticima koji štede kalijum (npr. spironolakton ili triamteren). U slučaju kombinovane terapije, potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma u serumu. Ako je hipokalemija praćena kliničkim simptomima (npr. mišićna slabost, pareza i promene na EKG-u), terapija hlortalidonom se mora prekinuti.

Kombinaciju hlortalidona i suplemenata kalijuma ili diuretika koji štede kalijum, treba izbegavati kod pacijenata koji istovremeno dobijaju ACE inhibitore ili inhibitore angiotenzina II.

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa ascitesom zbog ciroze jetre i pacijenata sa edemom uzrokovanim nefrotskim sindromom posebno je indikovano praćenje elektrolita u serumu. U slučaju edema uzrokovano nefrotskim sindromom, kod normokalemijskih pacijenata bez znakova deplecije volumena, hlortalidon treba primenjivati samo pod strogim nadzorom.

Stariji pacijenti su osetljiviji na hipotenzivne efekte i efekte elektrolita, sa gubitkom kalijuma i posedičnim rizikom od toksičnosti digitalisa. Takođe, kod starijih pacijenata snažan i dugotrajan diuretski efekat hlortalidona može uzrokovati stanje urinarne inkontinencije.

#### *Metabolički efekti*

Koncentracija mokraćne kiseline u serumu mogla bi da se poveća tokom terapije hlortalidonom. Međutim, akutni napadi gihta su se retko događali tokom terapije.

Iako bi lečenje hlortalidonom moglo negativno da utiče na toleraciju glukoze, retko dolazi do pojave dijabetesa melitusa tokom lečenja.

Kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji tiazidima i diureticima sličnim tiazidima, zapažena su manja i delimično reverzibilna povećanja koncentracije ukupnog holesterola, triglicerida ili LDL holesterola u plazmi. Klinički značaj ovih nalaza još uvek je predmet diskusije.

Hlortalidon se ne koristi kao lek prve linije u lečenju pacijenata sa dijabetesom melitusom ili kod osoba na terapiji hiperholesterolemije (dijeta ili kombinacija).

#### *Horoidalni izliv, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla*

Sulfonamidi i derivati sulfonamida mogu da izazovu idiosinkrazijsku reakciju koja može da dovede do izliva u horoidi sa poremećajem u vidnom polju, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi obuhvataju akutno smanjenje oštine vida ili bolove u očima i javljaju se, u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja po započinjanju terapije. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može da dovede do trajnog gubitka vida. Primarna mera lečenja je, što je pre moguće, prekinuti primenu leka. Hitna medicinska ili hirurška intervencija može da se uzme u obzir ukoliko je očni pritisak nekontrolisan. Alergija na sulfonamide ili penicilin u anamnezi spada u faktore rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla.

#### *Ostali efekti*

Antihipertenzivni efekat ACE inhibitora ili blokatora receptora angiotenzina II potencira se supstancama koje povećavaju aktivnost renina u plazmi (diureticima). Zbog toga se preporučuje smanjiti dozu diuretika ili prekinuti lečenje diureticima 2-3 dana pre početka lečenja ACE inhibitorom ili blokatorima receptora angiotenzina II.

Tokom lečenja hlortalidonom ne preporučuje se dugotrajno izlaganje suncu, jer postoji rizik od pojave fotosenzitivnosti.

#### *Interakcije sa laboratorijskim analizama*

Interakcije sa dijagnostičkim testovima:

- bentiromid: istovremena primena tiazidnih diuretika za vreme bentiromidnog testa poništava rezultate testa budući da se tiazidni diuretici takođe metabolišu u arilamine i zbog toga povećavaju procenat obnovljene paraaminobenzojeve kiseline (PABA),
- test izlučivanja fenolsuftaleina (FSF),
- testovi na fentolamin i tiramin.

Interakcije sa fiziološkim/laboratorijskim vrednostima koncentracije:

- bilirubina,

- kalcijuma,
- holesterola, lipoproteina niske gustine i triglicerida,
- kreatinina (koncentracija u serumu se može povećati),
- mokraćne kiseline,
- kalcijuma u urinu (može se povećati).

#### *Primena kod sportista*

Pacijente treba upozoriti da ovaj lek sadrži hlortalidon koji može dati pozitivne rezultate na doping testovima.

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

#### *Natrijum*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Na delovanje hlortalidona može da utiče primena sledećih lekova:

- kortikosteroida, adenokortikotropnog hormona (ACTH),  $\beta_2$  agonista, amfotericina i karbenoksolona. Primena ovih lekova može povećati hipokalemijski efekat diuretika, uz rizik od srčanih i/ili mišićnih promena.
- nesteroidnih antiinflamatornih lekova (npr. indometacin): Istovremena primena određenih nesteroidnih antiinflamatornih lekova može smanjiti diuretski i antihipertenzivni efekat diuretika. Zabeleženi su izolovani slučajevi oštećenja bubrežne funkcije kod predisponiranih pacijenata.
- antiholinergika (npr. atropin, biperiden): Mogu uzrokovati povećanje bioraspoloživosti tiazidnih diuretika, verovatno zbog smanjene gastrointestinalne pokretljivosti i smanjenog gastričnog pražnjenja.
- anjionsko izmenjivačkih smola (npr.olestiramin). Može doći do promene resorpcije tiazidnih diuretika. U tom slučaju se može očekivati smanjenje farmakološkog efekta. Međutim, razdvajanje primene doze hlortalidona i smola, na način da se hlortalidon primenjuje najmanje 4 sata pre ili 4-6 sati nakon primene smola, može potencijalno smanjiti interakciju među njima.

Primena hlortalidona može uticati na delovanje sledećih lekova:

- digitalisa: Hipokalemija ili hipomagnezemija uzrokovana diureticima pogoduje pojavi srčanih aritmija uzrokovanih primenom digitalisa (videti odeljak 4.4),
- antidijabetika: Možda će biti potrebno prilagoditi dozu insulina ili oralnih antidijabetika, zbog rizika od smanjenja hipoglikemijskog efekta, zbog mogućeg smanjenog oslobađanja insulina iz pankreasa zbog hipokalemijskog efekta,
- soli litijuma: Diuretici mogu smanjiti izlučivanje litijuma i time povećati njegovu koncentraciju u plazmi. Budući da diuretici povećavaju koncentraciju litijuma u krvi, kod pacijenata koji uzimaju litijum i hlortalidon, potrebno je pratiti koncentracije litijuma. Tokom istovremene primene diuretika, kod pacijenata sa poliurijom uzrokovanom primenom litijuma, uočen je paradoksalni antidiuretski efekat,
- neuromuskularnih blokatora koji su derivati kurarea: Hipokalemija uzrokovana diureticima pojačava neuromuskularno blokirajuće delovanje derivata kurarea,
- diuretici pojačavaju delovanje antihipertenziva (gvanetidina, metildope, beta blokatora, vazodilatatora, antagonista kalcijuma, ACE inhibitora),
- alopurinola: Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati učestalost reakcija preosetljivosti na alopurinol,
- amantadina: Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati rizik od neželjenih reakcija uzrokovanih amantadinom,
- diazoksida: Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati hiperglikemijski efekat diazoksida,
- citotoksičnih lekova (npr. ciklofosfamida, metotreksata): Istovremena primena tiazidnih diuretika može smanjiti njihovo izlučivanje putem urina i pojačati mijelosupresivne efekte,
- vitamina D ili kalcijumovih soli: Primena tiazidnih diuretika može pojačati povećanje koncentracije kalcijuma u serumu zbog inhibicije njegovog izlučivanja urinom,
- ciklosporina: Istovremeno lečenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperurikemije i komplikacija gihta,

- ketanserina: Istovremena primena ketanserina povećava rizik od hipokalemije i produžetka QT intervala.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Hlortalidon je kontraindikovano kod hipertenzije u trudnoći.

Nema podataka, ili su oni ograničeni, o primeni hlortalidona kod trudnica. Međutim, hlortalidon bi, poput drugih diuretika, mogao da smanji perfuziju placente. Tiazidi bi takođe mogli da predu u krvotok fetusa i da uzrokuju poremećaj elektrolita. Kod novorođenčadi je zabeležena trombocitopenija tokom lečenja tiazidom. Takođe je moguće da tiazidni diuretici imaju direktan efekat na glatke mišiće i inhibiraju porođaj. Zato treba izbegavati primenu hlortalidona tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su nedovoljna u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

##### Dojenje

Hlortalidon se izlučuje u majčino mleko takvom brzinom da se očekuje da ima efekat na dojenje novorođenčadi/odojčadi.

Kod majki lečenih sa dozom od 50 mg hlortalidona dnevno, pre i nakon porođaja, koncentracije leka u krvi fetusa bile su približno 15% onih pronađenih u krvi majke. Koncentracije hlortalidona u amniotskoj tečnosti i majčinom mleku odgovarale su približno 4% koncentracije u krvi majke.

Hlortalidon se u malim količinama izlučuje u majčino mleko (odnos mleko/plazma, 0,05%) budući da tiazidni diuretici mogu potisnuti laktaciju tokom prvog meseca. Zbog mogućih teorijskih štetnih efekata na odojče, njegovu primenu kod dojilja treba izbegavati.

Tokom lečenja hlortalidonom potrebno je prekinuti dojenje.

##### Plodnost

Primena hlortalidona se ne preporučuje kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju, osim ako klinička situacija žene ne zahteva lečenje hlortalidonom.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Malo je verovatno da će hlortalidon uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, kao i drugi antihipertenzivi, hlortalidon može izazvati vrtoglavicu ili pospanost kod nekih osoba, naročito na početku terapije, kod promene doze ili konzumiranja alkohola. Pacijente koji uzimaju hlortalidon treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ako osećaju vrtoglavicu ili pospanost.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su povezane sa poremećajima elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija, hiperkalcemija i hiponatremija i primenom velikih doza.

##### Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su dobijene iz više izvora, uključujući i iskustvo nakon stavljanja leka u promet, i navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svake grupe sistema organa, neželjene reakcije su razvrstane prema učestalosti, počevši od najčešćih neželjenih reakcija. Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

|                                                            |                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Učestalost</b>                                          |                                                                                             |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>                   |                                                                                             |
| Retko                                                      | trombocitopenija,<br>leukopenija,<br>agranulocitoza i<br>eozinofilija                       |
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>                         |                                                                                             |
| Nepoznato                                                  | preosetljivost                                                                              |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>                    |                                                                                             |
| Veoma često                                                | hipokalemija, hiperurikemija i hiperlipidemija<br>(pretežno pri veoma velikim dozama)       |
| Često                                                      | hiponatremija,<br>hipomagnezemija i<br>hiperglikemija,<br>gubitak apetita                   |
| Retko                                                      | hiperkalcemija,<br>glikozurija,<br>neadekvatna kontrola <i>diabetes mellitus</i> -a i gihta |
| Veoma retko                                                | hipohloremijska alkaloza                                                                    |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                          |                                                                                             |
| Često                                                      | vertoglavica                                                                                |
| Retko                                                      | parestezija<br>glavobolja                                                                   |
| <b>Poremećaji oka</b>                                      |                                                                                             |
| Retko                                                      | poremećaji vida                                                                             |
| Nepoznato                                                  | horoidalni izliv,<br>akutni glaukom zatvorenog ugla,<br>akutna miopija                      |
| <b>Kardiološki poremećaji</b>                              |                                                                                             |
| Retko                                                      | Aritmije                                                                                    |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>                               |                                                                                             |
| Često                                                      | ortostatska hipotenzija koja se može pogoršati<br>primenom alkohola, anestetika i sedativa  |
| Veoma retko                                                | Vaskulitis                                                                                  |
| <b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b> |                                                                                             |
| Veoma retko                                                | nekardiogeni edem pluća                                                                     |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                       |                                                                                             |
| Često                                                      | blaga mučnina i povraćanje,<br>bolovi u abdomenu,<br>zatvor i<br>proliv                     |
| Veoma retko                                                | Pankreatitis                                                                                |
| <b>Hepatobilijarni poremećaji</b>                          |                                                                                             |
| Retko                                                      | intrahepatična holestaza, žutica                                                            |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                   |                                                                                             |
| Često                                                      | urtikarija i drugi oblici osipa na koži                                                     |
| Retko                                                      | reakcija fotosenzitivnosti                                                                  |
| <b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>              |                                                                                             |
| Veoma retko                                                | tubulointersticijalni nefritis                                                              |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>           |                                                                                             |
| Često                                                      | erektilna disfunkcija                                                                       |

Zabeleženi su slučajevi horoidalnog izliva sa poremećajem vidnog polja nakon primene tiazida i diuretika sličnih tiazidima.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

#### Znaci i simptomi

Kod trovanja zbog predoziranja hlortalidonom javljaju se sledeći znaci i simptomi: vrtoglavica, mučnina, pospanost, hipovolemija, hipotenzija i promene elektrolita povezane sa srčanim aritmijama i grčevima u mišićima.

#### Lečenje

Izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca i davanje aktivnog uglja ako je pacijent pri svesti. Takođe je indikovana intravenska primena tečnosti i nadoknada elektrolita.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Slabi diuretici, isključujući tiazide; sulfonamidski diuretici, monokomponentni.

**ATC šifra:** C03BA04

Hlortalidon, aktivna supstanca leka Kataldi, hemijski je srodan sulfonamidima, ali je on diuretik povezan sa benzotiadiazinom (tiazidom) sa dugim dejstvom.

#### Mehanizam delovanja

Tiazidi primarno deluju na distalni bubrežni tubul (proksimalni konvulvuladni deo), inhibirajući reapsorpciju natrijum-hlorida (antagonizirajući kotransport natrijumovih i hloridnih jona) i podstičući reapsorpciju kalcijumovih jona (nepoznatim mehanizmom). Povećano izlučivanje natrijumovih jona i vode putem kortikalnog sabirnog kanala i/ili povećan protok dovode do pojačanog izlučivanja kalijumovih i vodonikovih jona.

Kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom, nakon primene doze od 12,5 mg hlortalidona dolazi do diureze. Posledično povećanje izlučivanja natrijuma i hloridnih jona u mokraći zavisi od doze i javlja se u obe grupe pacijenata, kod normalnih i edematoznih pacijenata.

Diuretski efekat počinje nakon 2-3 sata, postiže svoj maksimum nakon 4-24 sata i može da traje 2-3 dana.

## Farmakodinamsko dejstvo

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

Kod hipertenzivnih pacijenata, hlortalidon blago snižava krvni pritisak. Tokom kontinuirane primene, hipotenzivni efekat se održava, verovatno zbog pada perifernog otpora; minutni volumen srca se vraća na početne vrednosti pre lečenja, volumen plazme ostaje donekle smanjen, a aktivnost renina u plazmi može biti povećana.

Kod dugotrajne (hronične) primene, antihipertenzivni efekat hlortalidona zavisi od doze između 12,5 mg i 50 mg na dan. Povećanje doze iznad 50 mg povećava metaboličke komplikacije i retko ima terapijsku korist.

## Klinička efikasnost i bezbednost

Kao i kod drugih diuretika, kada se hlortalidon primenjuje kao monoterapija, kontrola krvnog pritiska se postiže kod približno polovine pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom. Generalno, utvrđeno je da stariji pacijenti i pacijenti pripadnici crne rase dobro reaguju na diuretike kada se daju kao primarna terapija. Randomizovana ispitivanja kod starijih osoba pokazuju da lečenje hipertenzije ili pretežno sistolne hipertenzije malim dozama tiazidnih diuretika, kao što je hlortalidon, kod starijih pacijenata smanjuje ukupnu kardiovaskularnu bolest, koronarnu bolest srca i morbiditet i mortalitet od moždanog udara.

Kombinovano lečenje sa drugim antihipertenzivima, pojačava efekat snižavanja krvnog pritiska. Kod velikog broja pacijenata koji ne reaguju dovoljno na monoterapiju, naknadno se može postići sniženje krvnog pritiska.

Budući da tiazidni diuretici, uključujući hlortalidon, smanjuju izlučivanje kalcijumovih jona, korišćeni su za sprečavanje ponovnog stvaranja kamena u bubregu kalcijumovih oksalata. Osim toga, kod starijih žena je smanjen gubitak koštane mase.

Uočeno je da tiazidni diuretici mogu biti korisni kod nefrogenog *diabetes-a insipidus-a*. Mehanizam delovanja i dalje nije jasan.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Nakon oralne primene doze od 50 mg hlortalidona, bioraspoloživost je približno 64%, a najveća koncentracija u plazmi obično se postiže nakon 8-12 sati. Za doze od 25 i 50 mg, vrednosti  $C_{max}$  su u proseku 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 vrednosti. Nakon ponovljene primene oralnih doza od 50 mg, srednje koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže od 7,2 µg/ml (21,2 µmol/l) postižu se nakon 1-2 nedelje, izmereno na kraju intervala doziranja od 24 sata.

### Distribucija

50-76% hlortalidona 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 deo leka slobodan u plazmi. Tako se tokom lečenja dozom od 50 mg i u stanju ravnoteže u plazmi nalazi samo 1,4% hlortalidona. *In vitro*, vezivanje hlortalidona za proteine plazme je približno 76%, a protein za koji se najviše vezuje je albumin.

Hlortalidon prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mleko. Kod majki koje su primale dozu od 50 mg hlortalidona na dan, pre i nakon porođaja, u krvi fetusa pronađene su koncentracije hlortalidona koje su predstavljale 15% onih prisutnih u krvi majke. Koncentracije hlortalidona pronađene u majčinom mleku i amniotskoj tečnosti predstavljale su  $\pm 4\%$  koncentracije hlortalidona u krvi majke.

### Biotransformacija

Samo mali procenat leka se metaboliše u jetri. Unutar 120 sati, oko 70% doze izlučuje se urinom i fecesom, uglavnom u nepromenjenom obliku.

### Eliminacija

Izlučivanje putem jetre u žuč predstavlja manji put eliminacije.

Poluvreme eliminacije iznosi otprilike 50 sati, i to se ne menja ni nakon dugotrajne primene leka.

Većina resorbovane doze izlučuje se putem bubrega sa srednjom vrednošću bubrežnog klirensa iz plazme od 60 ml/min.

### Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ne menja farmakokinetiku hlortalidona, zato nije potrebno prilagođavanje doze u ovoj grupi pacijenata.

Kod starijih pacijenata resorpcija hlortalidona nije promenjena, ali je njegova eliminacija usporena pa se preporučuje oprez pri određivanju terapije kod ovih pacijenata.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embrionalnog i/ili fetalnog razvoja pokazala su da hlortalidon nema teratogeni potencijal kod pacova. U drugoj studiji uočeno je da oralna primena hlortalidona u različitim dozama tokom ranih faza trudnoće kod miševa, pacova, hrčaka i zečeva ne ometa embrionalni razvoj. U studiji na Novom Zelandu sa belim kunićima zaključeno je da nema konačnog efekta vezanog uz lečenje hlortalidonom na učestalost većih malformacija ili manjih anomalija.

### Mutagenost

Testovi indukcije genskih mutacija sprovedeni na kulturama bakterija ili ćelija sisara dali su negativne rezultate. Hromozomski poremećaji uočeni su *in vitro* u ćelijama jajnika kineskog hrčka (CHO) pri velikim citotoksičnim dozama.

Međutim, nisu uočeni nikakvi znakovi indukcije hromozomskog oštećenja, niti u testovima koji se odnose na mogućnost indukcije popravka DNK u ćelijama jetre kod pacova niti u testovima koji se odnose na mogućnost indukcije mikronukleusa u koštanoj srži miševa ili jetri pacova. Posledično, smatra se da su rezultati uočeni u CHO ćelijama povezani sa citotoksičnošću, a ne sa genotoksičnošću. Zbog toga je zaključeno da ne postoje mutageni rizici povezani sa primenom hlortalidona kod ljudi.

### Karcinogenost

Dugotrajna ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

celuloza, mikrokristalna;  
gvožđe-oksidi, žuti;  
natrijum-laurilsulfat;

povidon (PVPK-30);  
natrijum-skrobglikolat (tip A);  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
magnezijum-stearat.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Kataldi, 25 mg, tablete*

PVC/PVDC//Alu ili Alu//Alu blister sa po 10 tableta.

Kartonska kutija sadrži pet blistera sa po 10 tableta (ukupno 50 tableta).

*Kataldi, 50 mg, tablete*

PVC/PVDC//Alu ili Alu//Alu blister sa po 10 tableta.

Kartonska kutija sadrži tri blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta).

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD

Viline vode bb, Beograd-Palilula

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Kataldi, 25 mg, tablete:* 001485818 2024

*Kataldi, 50 mg, tablete:* 001486027 2024

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

28.05.2026.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2026.