

herbarium

KALOBA[®]

**(*Pelargonium sidoides* DC. - Extrato
EPs[®] 7630)**

Herbarium Laboratório Botânico LTDA.

Comprimido revestido

111,111 mg

Solução oral

825 mg/mL

Kaloba[®]

Pelargonium sidoides DC. (Extrato EPs[®] 7630)

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido de 111,111 mg extrato padronizado. Embalagem com 6 ou 21 unidades.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 111,111 mg do extrato seco das raízes de *Pelargonium sidoides* DC. (1:8-10), EPs[®]7630, calculado para conter 4,5 mg de fenóis totais, expressos em epicatequina*. Excipientes: maltodextrina, dióxido de silício, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, dióxido de titânio, talco, simeticona.

Nomenclatura botânica oficial: *Pelargonium sidoides* D.C.

Família: Geraniaceae

Parte utilizada da planta: raiz

“*equivalente a quantidade de 20 mg de resíduo seco do extrato líquido das raízes de *Pelargonium sidoides* DC., (EPs[®] 7630)”.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento dos sintomas de infecções respiratórias agudas, tais como resfriado comum (catarro, coriza, tosse); sinusite aguda (infecção, inflamação, secreção, cefaleia); tonsilofaringite aguda (angina, dor de garganta e inflamação da garganta), incluindo as infecções por estreptococo beta-hemolítico, exceto grupo A, e bronquite aguda (tosse, secreção de muco, dor retroesternal), principalmente aquelas de etiologia viral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão dos estudos clínicos (randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo) que avaliaram a eficácia e segurança de Kaloba[®], comprovaram que este medicamento fitoterápico reduziu significativamente a intensidade dos sintomas e a duração das infecções das vias aéreas

tais como resfriado, tonsilofaringite, rinossinusite e bronquite. De maneira geral, o medicamento se mostrou seguro, com baixa incidência de eventos adversos, como veremos mais adiante¹. A seguir, foram incluídos alguns estudos recentes que comprovam a eficácia e segurança de Kaloba[®] no tratamento dos sintomas das doenças do trato respiratório anteriormente mencionadas.

A eficácia de Kaloba[®] foi demonstrada no tratamento dos sintomas do resfriado comum em dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que incluíram 196 pacientes^{2,3}. A eficácia do tratamento considerou a melhora dos sintomas maiores e menores do resfriado comum, tais como: coriza, congestão nasal, tosse, cefaleia, mialgia e febre. Em ambos os estudos Kaloba[®] reduziu significativamente a intensidade dos sintomas, a partir do terceiro dia, quando comparado ao uso de placebo. Além disso, Kaloba[®] também reduziu significativamente a duração da doença, podendo-se observar um retorno às atividades diárias mais precoce nesse grupo de tratamento. Outra publicação (Costa SS, 2006), editada pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia (ABORL), o Guideline para Tratamento das IVAs, cita o uso do EPs[®] 7630 como uma alternativa plausível, para o tratamento das gripes e resfriados, assim como nas rinossinusites agudas de etiologia viral⁴.

Bereznoy e colaboradores (2003) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 143 crianças com diagnóstico de tonsilite aguda não estreptocócica. Os pacientes receberam Kaloba[®] ou placebo por 6 dias. Após o período de tratamento, o escore de gravidade dos sintomas de tonsilite (dor de garganta, dificuldade para engolir, sialorreia e hiperemia) atingiu valores de apenas 0,8 pontos, enquanto que no grupo que usou placebo esse índice atingiu valores tão elevados quanto 6,3 pontos. A redução dos sintomas avaliados pelo escore anteriormente mencionado, começou a mostrar reduções significativas em relação ao placebo, logo no segundo dia de tratamento⁵. Outro estudo realizado pelo mesmo grupo de investigadores (Bereznoy e colaboradores, 2009) avaliou a eficácia e segurança de Kaloba^{®*} no tratamento de tonsilite, foi realizado em adultos e crianças (n = 1.000), mostrou que o escore dos sintomas de tonsilite (angina, dificuldade para engolir, sialorreia e hiperemia) foi reduzido de maneira significativa no grupo que recebeu o medicamento fitoterápico a partir do terceiro dia de tratamento e que um total de 88,2% dos pacientes apresentou remissão completa dos sintomas com o tratamento. Durante o acompanhamento do estudo, observou-se que 1,8% dos pacientes relataram 19 eventos adversos (11 não estavam relacionados com o uso do produto), comprovando excelente tolerabilidade⁶.

Um estudo que avaliou a eficácia de Kaloba[®] no tratamento da sinusite aguda, analisou o resultado de dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que incluíram 375 pacientes⁷. A eficácia do tratamento foi avaliada através da redução do escore de gravidade dos sintomas de sinusite (dor e pressão nos seios da face, cefaleia, febre, rinorreia posterior). Os resultados mostraram que 60% a 90% dos pacientes ficaram totalmente livres dos sintomas, ou

então apresentaram uma redução significativa dos sintomas avaliados pelo escore de gravidade dos sintomas de sinusite. Nesse mesmo período de avaliação, apenas 15% dos pacientes do grupo placebo relataram melhora dos sintomas⁷.

Mathys e colaboradores (2010)⁸ investigaram a eficácia e segurança de Kaloba[®] comprimidos em 406 pacientes com diagnóstico de bronquite aguda⁷. Neste estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo a redução do escore de gravidade dos sintomas da bronquite (tosse, expectoração, estertores, dor torácica e dispnéia) foi significativamente superior no grupo que usou Kaloba[®], quando comparado ao grupo que usou placebo. O escore foi reduzido em 6,3 pontos no grupo que usou Kaloba[®] comprimidos, enquanto que no grupo que usou placebo, a redução foi de apenas 2,8 pontos. Outro estudo (Kamin W, et al, 2010), realizado nos mesmos moldes que o anteriormente descrito, avaliou 400 crianças e adolescentes, com idade compreendida entre 6 e 18 anos, com diagnóstico de bronquite aguda⁹. Assim como na avaliação realizada por Matthys e colaboradores (2010)⁸, a eficácia dos comprimidos de Kaloba[®] também foi baseada no escore de gravidade dos sintomas da bronquite. Após o tratamento, a redução do escore de sintomas da bronquite foi significativamente superior no grupo que usou Kaloba[®], em relação ao grupo que usou placebo⁹. Esses resultados já haviam sido observados em uma meta-análise dos estudos publicados que avaliaram o uso de Kaloba[®] no tratamento da bronquite aguda, que mostrou a superioridade de Kaloba[®] em relação ao placebo¹⁰.

Referências bibliográficas no final da bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS¹⁰⁻²¹

Kaloba[®] comprimidos contém extrato padronizado EPs[®] 7630, das raízes de *Pelargonium sidoides* DC. Esta planta, originária da África do Sul, é utilizada na medicina popular e tem sido aplicada particularmente para o tratamento de doenças do sistema respiratório. O extrato padronizado EPs[®] 7630 é rico em cumarinas hidroxiladas, flavonóides, leucoantocianidinas, esterinas, aminas biogênicas, óleos essenciais e compostos fenólicos e polifenólicos.

Os resultados de investigações pré-clínicas e clínicas indicam que a atividade farmacológica do EPs 7630 inclui marcante propriedade imunomoduladora através do estímulo da resposta imune inespecífica e moderados efeitos antimicrobianos, principalmente uma ação bacteriostática em determinados tipos de bactérias.

Além disto, foi verificado que o extrato de *Pelargonium sidoides* (EPs[®] 7630) exerce uma ação protetora contra lesões do tecido, dentro do contexto da defesa contra infecções, tendo portanto uma influência positiva no processo de cura, através da inibição da elastase de leucócitos humanos e atividades antioxidantes.

Foi comprovado, ainda, que o extrato de *Pelargonium sidoides* (EPs[®] 7630) presente em Kaloba[®] comprimidos determina indução potencial do TNF e apresenta importantes atividades similares

ao interferon em sobrenadantes de macrófagos ativados derivados da medula óssea. Além disso, um imunoenensaio enzimático específico demonstrou que o EPs[®] 7630 estimulou a síntese de interferon- β (IFN- β) em células específicas. Com o ácido gálico, um componente característico do EPs[®] 7630, foi evidenciada expressão de transcrições de iNOS e de TNF- α em células específicas estimuladas e, portanto, ativação em nível transcricional.

O EPs[®] 7630, como a maioria dos extratos vegetais é uma mistura de vários componentes, tendo sido identificados cerca de 20 constituintes. Assim, o extrato total deve ser considerado como o agente ativo do extrato de *Pelargonium sidoides* (EPs 7630). Devido à composição complexa do EPs[®] 7630, associada a possíveis interações sinérgicas entre os vários componentes e ao fato de ainda não ter sido identificado, em estudos apropriados, nenhum componente capaz de ser usado como agente farmacológico principal, não são disponíveis estudos farmacocinéticos apropriados. Muitos compostos só estão presentes em concentração muito baixa no extrato total (como é o caso das cumarinas) ou desafiam a detecção por análise devido à sua estrutura química ou devido à sua ubiquidade (como é o caso dos taninos). Por esse motivo, os dados farmacocinéticos sobre as substâncias individuais presentes no extrato vegetal de *Pelargonium sidoides* D.C. EPs[®] 7630 também não são disponíveis.

Propriedades toxicológicas: nos estudos de toxicologia não foram observados indícios de potencial tóxico do extrato de *Pelargonium sidoides* D.C. EPs 7630 após uso agudo ou subcrônico. A substância comprovou ser extremamente bem tolerada. A experiência clínica demonstra que Kaloba[®], administrado nas doses indicadas, não apresenta atividade toxicológica. Em estudo de toxicidade reprodutiva em ratos, não foi observado efeito nocivo na fertilidade e no desenvolvimento embrionário.^{10-13; 14, 15, 18, 20}

Referências bibliográficas no final da bula.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Para segurança do paciente, o uso de **Kaloba[®]** não é recomendado:

- em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula;
- em casos de doenças hepáticas graves.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O paciente é orientado a consultar novamente o médico se os sintomas não melhorarem no prazo de uma semana, se o quadro febril se mostrar persistente, se tiver alteração hepática de origem desconhecida ou se ocorrer hemoptise (expectoração com sangue).

Casos de hepatotoxicidade e hepatite foram relatados relacionados à administração do medicamento. No caso de aparecerem sinais de hepatotoxicidade, a administração do medicamento deve ser interrompida imediatamente e um médico deve ser consultado.

Devido à possível influência de Kaloba® nos parâmetros de coagulação, não pode ser excluído que Kaloba® intensifique o efeito dos medicamentos inibidores de coagulação (por exemplo, a varfarina e a heparina), inclusive derivados da cumarina, quando usados concomitantemente.

Gravidez e lactação: Categoria C de uso na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Não se realizaram estudos em animais e nem em mulheres grávidas, ou então os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. O uso de Kaloba® não é recomendado a mulheres durante a lactação.

Pacientes idosos: Não há restrições específicas para o uso em pacientes idosos.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não é conhecida qualquer influência negativa entre o uso do medicamento Kaloba® e a capacidade de dirigir ou usar máquinas.

Kaloba® contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas genéticos raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o presente momento não há relatos de interação medicamentosa com o uso de Kaloba®.

O risco hipotético de interações medicamentosas entre Kaloba® e anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários não foi confirmado, pois, de acordo com os resultados de estudos realizados em animais, os componentes cumarínicos presentes em Kaloba® não parecem exercer atividades anticoagulantes. A administração de EPs® 7630 a ratos ao longo de 2 semanas não exerceu influência sobre os parâmetros da coagulação. A administração conjunta de varfarina e EPs® 7630 não levou a nenhuma modificação nos parâmetros da coagulação diferente daquelas que são observadas com a administração isolada deste anticoagulante.^{1, 15, 18}

Devido à possível influência de Kaloba® nos parâmetros de coagulação, não pode ser excluído que Kaloba® intensifique o efeito dos medicamentos inibidores de coagulação (por exemplo, a varfarina e a heparina), inclusive derivados da cumarina, quando usados concomitantemente.

Referências bibliográficas no final da bula.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C à 30°C). Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de Kaloba[®] são redondos, de coloração marrom avermelhada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Salvo critério médico diferente, a posologia recomendada é a seguinte:

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 comprimido, três vezes ao dia.

Para crianças de 1 a 12 anos aconselha-se o uso de Kaloba[®] solução oral, devido à adequação da dose para essa faixa etária.

Kaloba[®] não deve ser mastigado e deve ser administrado com algum líquido, preferivelmente com um copo de água. Não tomar os comprimidos enquanto estiver deitado.

Kaloba[®] é um comprimido revestido para uso oral.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): distúrbios gastrintestinais (dor de estômago, náuseas, diarreia).

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): sangramento discreto da gengiva ou do nariz e reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, prurido).

Reação muito rara ($< 1/10.000$): elevação das enzimas hepáticas. A relação causal entre essa reação e o uso do produto não foi demonstrada.

Alterações no fígado de origem desconhecida: a relação causal entre este achado e o uso do produto não foi demonstrada. A frequência desta reação não é conhecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Kaloba[®] é um medicamento fitoterápico muito bem tolerado. Até o momento não há relatos de sintomas de superdosagem. Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.1860.0101

Farmacêutico Responsável: Gislaine B. Gutierrez

CRF-PR nº 12423

Kaloba[®] é um medicamento que passou a ser comercializado pela Herbarium Laboratório Botânico, sem nenhuma alteração de formulação, posologia e indicações terapêuticas.

Importado e Comercializado por:

Herbarium Laboratório Botânico Ltda

Av. Santos Dumont, 1100 • Colombo - PR

CNPJ 78.950.011/0001-20

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG - Karlsruhe - Alemanha

Embalado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5 • Jaguariúna - SP

Central de Relacionamento Herbarium 0800 723 8383



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/02/2018.

Referências Bibliográficas:

1. Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.* 2008;119(3):420-33.
 2. Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (Eps 7630) in the treatment of the common cold: a multi-center, double-blind, placebo-controlled trial *The*
-

- First International Conference on Natural Products and Molecular Therapy, Cape Town, South Africa, January 12-14, 2005.*
3. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*. 2007;3(6):573-84.
 4. Costa SS (coord), Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial. Gripes x resfriados. In: *Guideline IVAS: infecções das vias aéreas superiores*. Wolters Kluwer Health: São Paulo, 2006. p. 12-9
 5. Bereznoy VV et al. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(5):68-79.
 6. Bereznoy VV, et al. EPs 7630 bei Erwachsenen und Kindern mit Angina tonsillaris [EPs 7630 in adults and children with acute tonsillitis]. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2009; 30: 6-12
 7. Bachert C, Schapowal A. EPs® 7630 (extract from Pelargonium sideoides) is effective in the treatment of acute maxillary sinusitis: results of two double-blind, placebo-controlled studies. In: *Kongress Phytopharmaka und Phytotherapie, Berlin, Germany, 28 jul 2005*.
 8. Matthys H, et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides. *Curr Med Res Opin*. 2010 Apr 15.
 9. Kamin W, et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. *Acta Paediatrica*. 2010;
 10. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. Pelargonium sidoides for acute bronchitis: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2008;15(5):378-85.
 11. Lis-Balchin M (Ed.): *Geranium and Pelargonium – The genera Geranium and Pelargonium*. Taylor & Francis (ed.), London. 2002.
 12. Kolodziej H, Kayser O, Radtkei AO, et al. Pharmacological profile of extracts of Pelargonium sidoides and their constituents. *Phytomedicine* 2003;10(Suppl.4):18-24.
 13. Kolodziej H, Sculz V. Umckaloabo. *Deutsche Apohteker Zeitung (English translation)* 2003;143/12:02-09.
 14. Koch E, Biber A. Treatment of rats with the Pelargonium sidoides extract EPss 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine* 2007;14(Suppl. 6):40-5.
-

15. Kolodziej H, Kayser O. *Pelargonium sidoides* DC. Latest findings towards understanding the phytotherapeutic preparation Umckaloabo (English translation). *Zeitschrift für Phytotherapie* 1998;19:141-51.
 16. Egan D, O'Kennedy R, Moran E, et al. The pharmacology, metabolism, analysis, and application of coumarin and coumarin-related compounds. *Drug Metabolism Rev* 1990;22(5):503-29.
 17. Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med* 1997;63(6):508-10.
 18. Kleinebrecht J. [Teratogenicity of coumarin Derivates]. *Dtsch Med Wschr* 1982;107(50):1929-31.
 19. Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: Relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol* 1999;37(4):423-53.
 20. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory Principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res* 2001;15:122-6.
 21. Kolodziej H, Kayser O, Woerdenbag HJ, et al. Structure-cytotoxicity relationships of a series of natural and semi-synthetic simple coumarions as assessed in two human tumor cell lines. *Z Naturforsch* 1977,52c:240-4.
-

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Kaloba® 825 mg/mL

Pelargonium sidoides DC. (Extrato EPs® 7630)

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

APRESENTAÇÕES

Solução oral de 825 mg/mL do extrato Eps® 7630 de *Pelargonium sidoides* DC. Frascos com 20 ou 50 ml.

O frasco de 20 ml apresenta conteúdo suficiente para o tratamento de crianças até 12 anos.*

O frasco de 50 ml apresenta conteúdo suficiente para o tratamento de adultos e crianças acima de 12 anos.*

* Vide item “8. Posologia e modo de usar”.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada ml da solução de Kaloba® (21 gotas) contém:

Extrato etanólico das raízes de *Pelargonium sidoides* D.C. EPs® 7630..... 825 mg (calculado para conter 0,08% a 0,32% de fenóis totais, expressos em epicatequina)

Excipientes: Glicerol.

Nomenclatura botânica oficial: *Pelargonium sidoides* D.C.

Família: Geraniaceae

Parte utilizada da planta: raiz

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento dos sintomas de infecções respiratórias agudas, tais como resfriado comum (catarro, coriza, tosse; sinusite aguda (infecção, inflamação, secreção, cefaleia); tonsilofaringite aguda (angina, dor de garganta e inflamação da garganta), inclusive as infecções por estreptococo beta-hemolítico, exceto grupo A, e bronquite aguda (tosse, secreção de muco, dor retroesternal), principalmente aquelas de etiologia viral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão dos estudos clínicos (randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo) que avaliaram a eficácia e segurança de Kaloba®, comprovou que este medicamento fitoterápico

reduziu significativamente a intensidade dos sintomas e a duração das infecções das vias aéreas, tais como resfriado, tonsilofaringite, rinossinusite e bronquite. De maneira geral, o medicamento se mostrou seguro, com baixa incidência de eventos adversos, como veremos mais adiante¹. A seguir constam alguns estudos que comprovam a eficácia e a segurança de Kaloba[®] no tratamento dos sintomas das doenças do trato respiratório anteriormente mencionadas.

Mathys e colaboradores (2003) investigaram a eficácia e a tolerabilidade de Kaloba[®] em 468 pacientes com bronquite aguda². Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a redução do escore de gravidade dos sintomas (tosse, expectoração, estertores, dor torácica e dispneia) da bronquite foi significativamente superior no grupo que usou Kaloba[®] do que no grupo que usou placebo. O escore foi reduzido em 5,9 pontos no grupo que usou Kaloba[®], enquanto no grupo que usou placebo a redução foi de apenas 3,2 pontos. Após 7 dias de tratamento, 84% dos pacientes tratados com Kaloba[®] haviam retornado ao trabalho, em contraste com apenas 57% dos tratados com placebo. Esses resultados foram confirmados por uma metanálise dos estudos publicados que avaliaram o uso de Kaloba[®] no tratamento da bronquite aguda, que mostrou a superioridade de Kaloba[®] em relação ao placebo³.

Bereznoy e colaboradores (2003) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 143 crianças com diagnóstico de tonsilite aguda não estreptocócica. Os pacientes receberam Kaloba[®] ou placebo por 6 dias. Após o período de tratamento, o escore de gravidade dos sintomas de tonsilite (dor de garganta, dificuldade para engolir, sialorreia e hiperemia) atingiu valores de apenas 0,8 pontos, enquanto que no grupo tratado com placebo esse índice atingiu valores tão elevados como 6,3 pontos. A redução dos sintomas avaliados pelo escore anteriormente mencionado, começou a apresentar valores significativos em relação ao placebo logo no segundo dia de tratamento⁴.

Outro estudo realizado pelo mesmo grupo de investigadores (Bereznoy e colaboradores, 2009) avaliou a eficácia e segurança de Kaloba^{®*} no tratamento de tonsilite. Foi realizado em adultos e crianças (n = 1.000) e registrou uma redução significativa do escore dos sintomas de tonsilite (angina, dificuldade para engolir, sialorreia e hiperemia) a partir do terceiro dia de tratamento no grupo que recebeu o medicamento fitoterápico e remissão completa dos sintomas com o tratamento em um total de 88,2% dos pacientes. Durante o acompanhamento do estudo 1,8% dos pacientes relataram 19 eventos adversos (11 não estavam relacionados com o uso do produto), comprovando excelente tolerabilidade.

Um estudo que avaliou a eficácia de Kaloba[®] no tratamento da sinusite aguda analisou o resultado de dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que incluíram 375 pacientes⁵. A eficácia do tratamento foi avaliada com base da redução do escore de gravidade dos sintomas de sinusite (dor e pressão nos seios da face, cefaleia, febre, rinorreia posterior). Segundo os resultados, 60% a 90% dos pacientes ficaram totalmente livre dos sintomas ou então

apresentaram uma redução significativa dos sintomas avaliados pelo escore de gravidade dos sintomas de sinusite. Nesse mesmo período de avaliação, apenas 15% dos pacientes do grupo placebo relataram melhora dos sintomas.

A eficácia de Kaloba[®] também foi demonstrada no tratamento do resfriado. A eficácia do tratamento considerou a melhora dos sintomas maiores e menores do resfriado (coriza, congestão nasal, tosse, cefaleia, mialgia e febre) em estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que incluíram 196 pacientes^{6,7}. Em ambos os estudos, Kaloba[®] reduziu significativamente a intensidade dos sintomas em comparação com placebo a partir do terceiro dia. Além disso, Kaloba[®] também reduziu a significativamente a duração da doença, podendo-se observar um retorno mais precoce às atividades diárias nesse grupo de tratamento.

Referências bibliográficas no final da bula.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ⁸⁻¹⁹

Kaloba[®] contém extrato padronizado EPs[®] 7630, das raízes de *Pelargonium sidoides* DC. Esta planta, originária da África do Sul, é utilizada na medicina popular e tem sido aplicada particularmente para o tratamento de doenças do sistema respiratório. O extrato padronizado EPs[®] 7630 é rico em cumarinas hidroxiladas, flavonoides, leucoantocianidinas, esterinas, aminas biogênicas, óleos essenciais e compostos fenólicos e polifenólicos.

Os resultados de investigações pré-clínicas indicam que a atividade farmacológica de Kaloba[®] inclui moderados efeitos antimicrobianos de amplo espectro e marcante modulação da resposta imune não-específica, especialmente com propriedades imunomoduladoras ou imunorestauradoras.

Além disso, verificou-se que o extrato de *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) exerce ação protetora contra lesões do tecido no contexto da defesa contra infecções, tendo portanto uma possível influência positiva no processo de cura.

Os seguintes efeitos de Kaloba[®] foram demonstrados *in vitro*:

- Mecanismos de estímulo da resposta imune inespecífica
 - estímulo da frequência dos batimentos ciliares das células epiteliais;
 - modulação da síntese de interferon e citocinas;
 - estímulo da atividade de células *natural killers*;
 - estímulo da atividade fagocitária, expressão das células de adesão e da quimiotaxia.
 - Efeitos antimicrobianos
 - moderadas propriedades antiviral e antimicrobiana;
 - aumento da adesão de *Streptococcus A* a células não vitais (descamativas). Inibição da adesão desse micro-organismo a células vitais (não-descamativas);
 - inibição da β -lactamase.
-

- Ação protetora de tecidos
 - inibe a elastase de leucócitos humanos;
 - apresenta propriedades antioxidantes.

Comprovou-se, ainda, que o extrato de *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) presente em Kaloba[®] proporciona indução potencial do TNF e apresenta importantes atividades similares ao interferon em sobrenadantes de macrófagos ativado derivados da medula óssea. Além disso, um imunoenensaio enzimático específico demonstrou que o EPs[®] 7630 estimula a síntese de interferon- β (IFN- β) em células específicas. Com o ácido gálico, um componente característico do EPs[®] 7630, evidenciou-se expressão de transcrições de iNOS e de TNF- α em células específicas estimuladas e, portanto, ativação em nível transcricional.

Kaloba[®], como a maioria dos extratos vegetais, é uma mistura de vários componentes, tendo sido identificados cerca de 20 constituintes. Assim, o extrato total deve ser considerado como o agente ativo do extrato de *Pelargonium sidoides* (EPs 7630). Devido à complexa composição do EPs 7630, associada a possíveis interações sinérgicas entre os vários componentes e ao fato de ainda não ter sido identificado em estudos apropriados nenhum componente passível de uso como agente farmacológico principal, não há disponibilidade de estudos farmacocinéticos apropriados. Muitos compostos só estão presentes em concentração muito baixa no extrato total (como é o caso das cumarinas) ou desafiam a detecção por análise devido à sua estrutura química ou devido à sua ubiquidade (como é o caso dos taninos). Por esse motivo, também não estão disponíveis dados farmacocinéticos sobre as substâncias individuais presentes no extrato vegetal de *Pelargonium sidoides* D.C. EPs[®] 7630.

Além do mais, como o extrato de *Pelargonium sidoides* é administrado na forma de solução oral, é provável que grande parte do efeito farmacodinâmico provenha da atividade localizada na cavidade oral e na garganta, o que não é possível determinar por meio de estudos farmacocinéticos sistêmicos.

Propriedades toxicológicas: Nos estudos de toxicologia não se observaram indícios de potencial tóxico do extrato de *Pelargonium sidoides* D.C. EPs 7630 após uso agudo ou subcrônico. A substância comprovou ser extremamente bem tolerada. A experiência clínica demonstra que Kaloba[®] administrado nas doses indicadas não exerce atividade toxicológica. Em um estudo de toxicidade reprodutiva em ratos não se observou efeito nocivo sobre a fertilidade e o desenvolvimento embriofetal.^{8-11,12,13,16,18}

Referências bibliográficas no final da bula.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Para segurança do paciente, o uso de Kaloba[®] não é recomendado:

- em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula;
- em casos de doenças hepáticas graves.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cada cinco gotas do produto contêm 0,03 ml de etanol, conferindo ao produto final uma graduação alcoólica de aproximadamente 12%.

Essa quantidade é cerca de 10 vezes inferior à dose mínima tolerada por crianças.^{20,21}

O paciente é orientado a consultar novamente o médico se os sintomas não melhorarem no prazo de uma semana, se o quadro febril se mostrar persistente, se tiver alteração no fígado de origem desconhecida ou se ocorrer hemoptise (expectoração com sangue).

Casos de hepatotoxicidade e hepatite foram relatados relacionados à administração do medicamento. No caso de aparecerem sinais de hepatotoxicidade, a administração do medicamento deve ser interrompida imediatamente e um médico deve ser consultado.

Gravidez e lactação: Categoria C de uso na gravidez - **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Não se realizaram estudos em animais e nem em mulheres grávidas, ou então os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. O uso de Kaloba[®] não é recomendado a mulheres durante a lactação.

Pacientes idosos: Não há restrições específicas para o uso em pacientes idosos.

Crianças com menos de 6 anos de idade devem ser tratadas com Kaloba[®] somente após consulta médica.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não é conhecida qualquer influência negativa na capacidade de dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o presente momento não há relatos de interação medicamentosa com o uso de Kaloba[®].

O risco hipotético de interações medicamentosas entre Kaloba[®] e anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários não foi confirmado, pois de acordo com os resultados de estudos realizados em animais, os componentes cumarínicos presentes em Kaloba[®] não parecem exercer atividades anticoagulantes. A administração de EPs[®] 7630 a ratos ao longo de 2 semanas não exerceu influência sobre os parâmetros da coagulação. A administração conjunta de varfarina e EPs[®] 7630 não levou a nenhuma modificação nos parâmetros da coagulação diferente daquelas que são observadas com a administração isolada deste anticoagulante.¹⁹

Devido à possível influência de Kaloba® nos parâmetros de coagulação, não pode ser excluído que Kaloba® intensifique o efeito dos medicamentos inibidores de coagulação (por exemplo, a varfarina e a heparina), inclusive derivados da cumarina, quando usados concomitantemente.

Referências bibliográficas no final da bula.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C à 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado por até 2 meses.

Kaloba® é uma solução oral de cor entre marrom-clara a marrom-avermelhado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL/ USO INTERNO

As gotas de Kaloba® devem ser ingeridas com algum líquido, meia hora antes das refeições.

Segure o frasco verticalmente e, se necessário, bata levemente no fundo do frasco, tal como indicado abaixo:

- 1) Romper o lacre da tampa
- 2) Virar o frasco e mantê-lo na posição vertical. Para começar o gotejamento, bater levemente com o dedo no fundo do frasco.
- 3) Não administre o medicamento diretamente na boca da criança; utilize um recipiente para pingar as gotinhas.



Salvo critério médico diferente, a posologia recomendada é a seguinte:

Infecções agudas:

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 30 gotas, três vezes ao dia.

Crianças com idade entre 6 e 12 anos: 20 gotas, três vezes ao dia

Crianças com idade entre 1 e 5 anos: 10 gotas, três vezes ao dia.

A duração média do tratamento é de 5 a 7 dias e não deve ser interrompido mesmo após o desaparecimento dos sintomas, conforme prescrição médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): distúrbios gastrintestinais (dor de estômago, náuseas, diarreia).

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): sangramento discreto da gengiva ou do nariz e reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, prurido).

Reação muito rara ($< 1/10.000$): elevação das enzimas hepáticas. A relação causal entre essa reação e o uso do produto não foi demonstrada.

Alterações no fígado de origem desconhecida: a relação causal entre este achado e o uso do produto não foi demonstrada. A frequência desta reação não é conhecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Kaloba[®] é um medicamento fitoterápico muito bem tolerado. Até o momento não há relatos de sintomas de superdosagem. Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.1860.0101

Farmacêutico Responsável: Gislaine B. Gutierrez

CRF-PR nº 12423

Kaloba[®] é um medicamento que passou a ser comercializado pela Herbarium Laboratório Botânico Ltda., sem nenhuma alteração de formulação, posologia e indicações terapêuticas.

Importado e Comercializado por:

Herbarium Laboratório Botânico Ltda

Av. Santos Dumont, 1100 • Colombo - PR

CNPJ 78.950.011/0001-20

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG - Karlsruhe - Alemanha

Embalado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5 • Jaguariúna – SP

Comercializado sob licença de

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG – Alemanha

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/02/2018.

Central de Relacionamento Herbarium 0800 723 8383



Referências Bibliográficas:

1. Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.* 2008;119(3):420-33.
 2. Matthys H et al. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10 (Suppl 4):7-17.
 3. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. *Pelargonium sidoides* for acute bronchitis: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2008;15(5):378-85.
 4. Bereznoy VV et al. Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med.* 2003;9(5):68-79.
-

5. Bachert C, Schapowal A. EPs[®] 7630 (extract from *Pelargonium sideoides*) is effective in the treatment of acute maxillary sinusitis: results of two double-blind, placebo-controlled studies. In: Kongress Phytopharmaka und Phytotherapie, Berlin, Alemanha, 28 jul 2005.
 6. Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (Eps 7630) in the treatment of the common cold: a multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. The First International Conference on Natural Products and Molecular Therapy, Cape Town, South Africa, January 12-14, 2005.
 7. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a *pelargonium sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*. 2007;3(6):573-84.
 8. Lis-Balchin M (Ed.): *Geranium and Pelargonium – The genera Geranium and Pelargonium*. Taylor & Francis (ed.), London. 2002.
 9. Kolodziej H, Kayser O, Radtkei AO, et al. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine*2003;10(Suppl.4):18-24.
 10. Kolodziej H, Sculz V. Umckaloabo. *Deutsche Apotheker-Zeitung (English translation)* 2003;143/12:02-09.
 11. Koch E, Biber A. Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine* 2007;14 (Suppl. 6): 40-5.
 12. Kolodziej H, Kayser O. *Pelargonium sidoides* DC. Latest findings towards understanding the phytotherapeutic preparation Umckaloabo (English translation). *Zeitschrift für Phytotherapie* 1998;19:141-51.
 13. Egan D, O'Kennedy R, Moran E, et al. The pharmacology, metabolism, analysis, and application of coumarin and coumarin-related compounds. *Drug Metabolism Rev* 1990; 22(5): 503-29.
 14. Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med* 1997; 63(6): 508-10.
 15. Kleinebrecht J. [Teratogenicity of coumarin Derivates]. *Dtsch Med Wschr* 1982; 107(50): 1929-31.
 16. Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: Relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol* 1999; 37(4): 423-53.
 17. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory Principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res* 2001; 15: 122-6.
 18. Kolodziej H, Kayser O, Woerdenbag HJ, et al. Structure-cytotoxicity relationships of a series of natural and semisynthetic simple coumarins as assessed in two human tumor cell lines. *Z Naturforsch* 1977,52c: 240-4.
-

19. Conrad A, Frank U. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs[®] 7630) displays anti-infective properties by enhanced phagocytosis and differential modulation of host-bacteria interactions. *Planta Med* 2008; 74: 682-5.
 20. Fiocchi A, Riva E, Giovannini M. Ethanol in medicines and other products intended for children: commentary on a medical paradox. *Nutr Res.* 1999; 19(3): 373-9
 21. Ethanol. [Online]. In: Sweetman S, editor. *Poisindex[®] Managements*. Disponível em: Greenwood Village: Thomson Healthcare; Atualizado periodicamente. [acesso em 14 de outubro de 2009]
 22. Bereznoj VV, et al. EPs 7630 bei Erwachsenen und Kindern mit Angina tonsillaris [EPs 7630 in adults and children with acute tonsillitis]. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2009; 30: 6-12.
-

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera folheto informativo				Dados das alterações do folheto informativo		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10460 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Inclusão inicial de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012			10460 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Inclusão inicial de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012		Inclusão inicial no bulário eletrônico	VP/VPS	111.111 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/ PVDC TRANS X 6 111.111 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/ PVDC TRANS X 21 825 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 20 ML 825 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 50 ML