



NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Comitato Scientifico: Aulisa L, Bazzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Pulignano G, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Periodicità semestrale · ©2019 MEDIZIONI S.r.l.

**IL RUOLO
DI KALOBA (EPs® 7630)
NELLE INFEZIONI ACUTE
DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE**

NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Anno XXVIII - n. 1(Suppl. 1)/2019
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991
Pubblicazione semestrale

©2019 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 22/18
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
tel. 06.81153040 - fax. 06.81153063
medizioni@medizioni.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in
alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Supplemento finito di stampare nel mese di gennaio 2019

IL RUOLO DI KALOBA (EPs® 7630) NELLE INFEZIONI ACUTE DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE

LE INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE SUPERIORI

Le infezioni acute del tratto respiratorio superiore rappresentano le più frequenti patologie trattate nell'ambito della medicina generale e della pediatria, poiché interessano potenzialmente tutte le fasce d'età, in particolare durante i mesi invernali (1) e, nel 90-95% dei casi, riconoscono un'eziologia virale (2).

Nella maggior parte dei casi tali infezioni hanno una spiccata tendenza alla guarigione spontanea; tuttavia un loro mancato o inadeguato trattamento può prolungare considerevolmente il decorso clinico, ritardare la guarigione e portare a complicanze evitabili e talvolta fatali, soprattutto in età pediatrica, negli anziani e nei soggetti immunocompromessi.

Pertanto anche le infezioni del tratto respiratorio che appaiono più innocue a prima vista meritano di essere indagate e trattate adeguatamente.

Una perturbazione dell'equilibrio immunitario è sempre alla base di ogni infezione, poiché il sistema immunitario non riesce più a controbilanciare lo stress generato dall'agente patogeno, come accade nel caso di virus particolarmente aggressivi che eludono le difese immunitarie, o in tutte quelle condizioni che le deprimono, come alcuni farmaci, il freddo o lo stress. Le cavità nasali e la faringe costituiscono generalmente il punto di partenza delle infezioni acute delle alte vie respiratorie, che determinano un quadro sintomatologico caratterizzato principalmente da faringodinia, rinnorrea e attacchi di tosse persistente.

L'ascesa incontrastata dei patogeni attraverso le cavità nasali può portare frequentemente anche alla flogosi dei seni paranasali, con episodi, spesso anche ripetuti, di sinusite, otiti, e, nei casi più gravi, anche a interessamento meningeo; la discesa dei patogeni attraverso la cavità orale e la faringe determina, invece, un interessamento tonsillare, laringeo e tracheobronchiale, comportando frequenti tonsilliti, laringiti e tracheobronchiti, rispettivamente (3). Questo spiega perché anche l'interessamento del tratto respiratorio inferiore, come nel caso della bronchite acuta, risulti nella maggior parte dei casi associato a una sintomatologia causata da processi infiammatori a partenza dalle cavità nasali e dalla faringe (Fig. 1) (4).



FIGURA 1

Principali vie di diffusione degli agenti patogeni nell'apparato respiratorio.

I virus costituiscono di gran lunga il gruppo più importante di agenti patogeni coinvolti, essendo responsabili di circa il 90-95% delle infezioni del tratto respiratorio superiore (Fig. 2), con eziologia multipla nel 30% dei casi.

I virus dell'influenza A e B sono i patogeni più comuni isolati nei pazienti con bronchite acuta non complicata, seguiti dai virus parainflenzali; il virus respiratorio sinciziale (RSV) è più comune in età pediatrica, soprattutto nei bambini di età inferiore a 1 anno e nei pazienti anziani in case di cura; i rhinovirus e gli enterovirus sono responsabili generalmente di infezioni non complicate (5).

Nelle sinusiti acute i patogeni responsabili sono rilevati solo raramente. Degna di un più preciso inquadramento è invece la tonsillite, la quale, oltre alle forme catarrali semplici, perlopiù indotte da virus, può derivare da un'eziologia batterica, in particolare streptococcica, che necessita di una terapia antibiotica mirata, in vista delle gravi sequele, anche e soprattutto sistemiche, che tale infezione può comportare (6,7).

Tuttavia gran parte dei patogeni internalizzati e traslocati negli strati cellulari più profondi della mucosa che riveste le vie respiratorie, spesso non vengono efficacemente raggiunti da sostanze con azione antimicrobica diretta. Da ciò deriva quindi l'importanza di proteggere efficacemente anche le cellule della mucosa respiratoria e di attivare il sistema immunitario aspecifico, in particolare i linfociti natural-killer, che ne costituiscono la prima e importantissima linea di difesa.

FIGURA 2

Microrganismi patogeni coinvolti nelle infezioni acute delle alte vie respiratorie.

PATOGENO	SIGNIFICATIVITÀ	SEVERITÀ
Virus:		
Adenovirus (tipi 1-7,12)	+++	da + a +++
Rinovirus	++	da + a ++
Coxsackie virus	+	+
Altri enterovirus	+	+
Virus influenzale A e B	+++	da + a +++++
Virus influenzale C	+	+
Virus parainfluenzale 1 e 2	++	++
Virus parainfluenzale 3	+++	+++
RSV (Virus respiratorio sinciziale)	+++	da + a +++
Batteri:		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+++	da + a +++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	++

IL RUOLO DI KALOBA (EPs® 7630)

Una valida ed efficace alternativa terapeutica nel campo delle infezioni acute delle alte vie respiratorie, a fronte di un utilizzo sempre più frequente e spesso improprio di antibiotici prescritti, può essere ricercata in farmaci di origine vegetale, che riescono, da soli, o interagendo sinergicamente con altri farmaci antimicrobici, non solo ad alleviare i sintomi, ma anche ad affrontare alla radice la causa di tali infezioni, contribuendo perciò ad abbreviarne il decorso. Ad oggi, nel campo dell'industria farmaceutica, un prodotto già presente in commercio che soddisfa brillantemente questi requisiti è rappresentato da Kaloba, il cui principio attivo, EPs® 7630, è un estratto ottenuto dalle radici di *Pelargonium sidoides*, una pianta perenne di tipo arbustivo, anche nota come "geranio sudafricano", appartenente alla famiglia delle Geraniaceae.

Quando queste piante raggiungono il 3° anno di vita, le loro radici acquisiscono una quantità di sostanze attive ottimale per la produzione dei prodotti medicinali; in questo stadio le radici vengono raccolte a mano, smistate, lavate e lavorate conformemente alle rigorose direttive inerenti alla produzione e alla qualità, per garantire che conservino la massima quantità possibile di principi attivi. Una volta conclusa la lavorazione, si ottiene il prodotto finale, un estratto concentrato della radice, lo speciale estratto Kaloba (EPs® 7630), principio attivo del farmaco vegetale, che contiene gruppi caratteristici di sostanze come polifenoli, proteine, purine, minerali, glucidi e, in concentrazioni minori, derivati della 7-idrossicu-

marina come l'umckalina (7-idrossi- (8,9) -dimetossicumarina), che differiscono sostanzialmente, in termini di struttura chimica, dalle più famose cumarine dotate di proprietà anticoagulanti (10). L'effetto terapeutico ottimale si ottiene grazie alla combinazione dei diversi principi attivi (fitocomplesso), sebbene alcune delle sostanze contenute nel *Pelargonium sidoides* non siano state ancora identificate, caratteristica comune dei farmaci vegetali.

Kaloba (EPs® 7630) soddisfa i criteri internazionali vigenti per i medicinali, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, basati su prove di efficacia e può pertanto ottenere regolari autorizzazioni per la commercializzazione del farmaco.

Tuttavia diversi studi, effettuati testando le caratteristiche e le potenzialità delle singole sostanze isolate dall'estratto, hanno mostrato effetti deboli o completamente assenti di queste ultime se prese singolarmente, evidenziando come l'effetto terapeutico sia garantito efficacemente soltanto dall'utilizzo dell'intero estratto (11). Kaloba (EPs® 7630), grazie alle sue proprietà antivirali, antibatteriche, citoprotettive e secrete, possiede uno spettro d'azione piuttosto esteso (Fig. 3).

PROPRIETÀ ANTIVIRALI E CITOPROTETTIVE

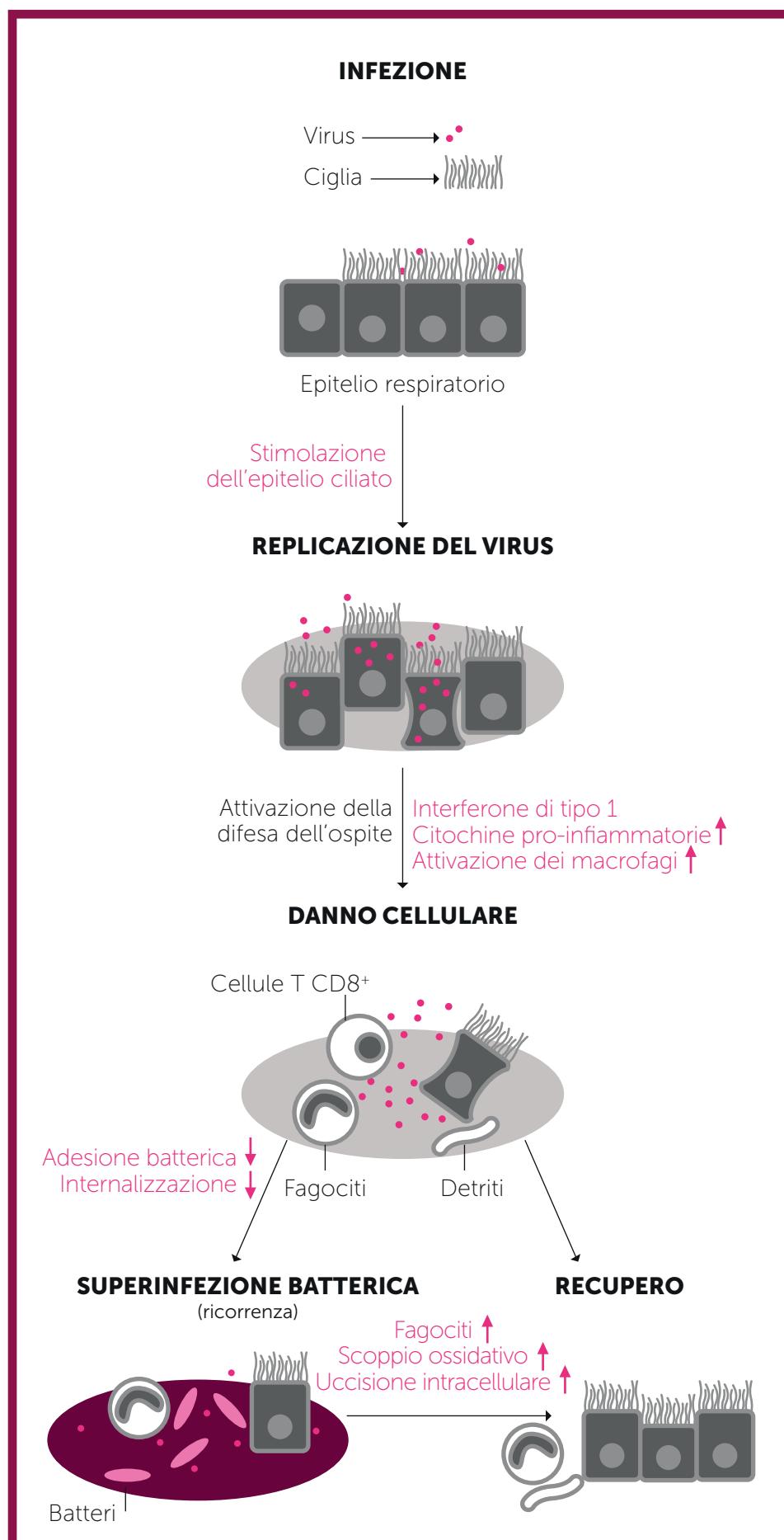
Kaloba (EPs® 7630) possiede un'azione antivirale diretta (12);

le sue proprietà antivirali sono garantite dall'inibizione della replicazione virale, in quanto le sostanze contenute nell'estratto ostacolano la proliferazione dei virus, limitando così la diffusione del processo infettivo. Diversi studi hanno dimostrato che Kaloba (EPs® 7630) esercita la sua attività antivirale già nelle fasi iniziali dell'infezione, impedendo l'ingresso e il rilascio dei virus nelle cellule ospiti una volta compiuto il loro primo ciclo vitale, a distanza di 8 ore circa dall'infezione, senza indurre la crescita di ceppi mutanti resistenti, a differenza di altri farmaci antivirali (12). Studi *in vitro* hanno dimostrato che Kaloba (EPs® 7630) inibisce la replicazione di numerosi virus respiratori come RSV, Influenza A H1N1, Influenza A H3N2, Coronavirus umano hco-229E, Parainfluenza 3 e Coxsackie a9. L'azione di Kaloba (EPs® 7630) sembra essere rivolta nei confronti di glicoproteine virali di superficie che costituiscono l'envelope, un caratteristico rivestimento esterno proprio di alcune classi di virus; ad eccezione di Coxsackie a9 infatti, tutti i virus dotati di envelope sono risultati sensibili alla sua azione, mentre quelli sprovvisti di tale rivestimento si sono dimostrati resistenti (13).

Kaloba (EPs® 7630) agisce, inoltre, sia sul virus che sulla cellula

FIGURA 3

Meccanismo d'azione di EPs® 7630 nelle infezioni del tratto respiratorio.



ospite: l'effetto citoprotettivo è stato confermato da studi sperimentali in cui i fibroblasti sono stati incubati con macrofagi e infettati successivamente con il virus dell'encefalomiocardite (EMCV), stimolando il rilascio di interferone.

Il grafico mostra come l'aggiunta dell'intero estratto di Kaloba (EPs® 7630) *in vitro* sia responsabile dell'effetto citoprotettivo, aumentando la capacità di sopravvivenza delle cellule fino a due volte rispetto al gruppo di controllo, incubato solamente con la sostanza di prova (Fig. 4) (11). Kaloba (EPs® 7630) stimola anche il rilascio di defensine da parte dei granulociti neutrofili (10), caratteristici peptidi antimicrobici inizialmente scoperti nelle piante, che, a differenza dei mammiferi, sebbene non siano dotate di un sistema immunitario specifico, hanno resistito con successo per milioni di anni all'attacco di microrganismi in un terreno con un carico patogeno estremamente elevato come il suolo. Negli esseri umani le defensine, tra le altre sostanze, sono state rilevate sulla superficie delle cellule CD4 nella pelle. Queste cellule svolgono dunque un ruolo essenziale nella difesa dell'organismo contro i patogeni, sebbene la ricerca attuale si stia concentrando sul chiarimento degli specifici meccanismi coinvolti.

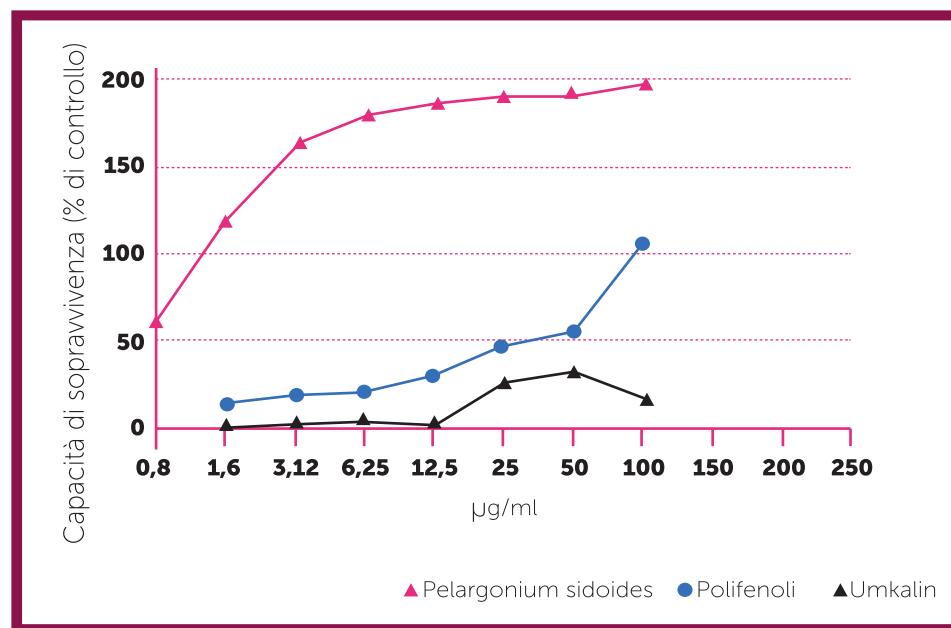


FIGURA 4

Effetto citoprotettivo di EPs® 7630.

In definitiva, l'effetto antivirale di Kaloba (EPs® 7630) è garantito principalmente dalla modulazione del sistema immunitario aspecifico, grazie alla stimolazione della fagocitosi e della distruzione intracellulare dei patogeni, mediata dalla sintesi di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (14), nonché dall'incremento della sintesi endogena di interferoni, citochine dotate di notevole attività antivirale. Kaloba (EPs® 7630) stimola, infatti, non solo la sintesi di interferoni di tipo 1, - α e - γ , dotate di notevoli proprietà citoprotettive (15,16), ma anche e soprattutto di interferone β , una citochina endogena il cui ruolo principale è quello di proteggere le cellule dalla distru-

zione virus-mediata, grazie a un'attività antivirale diretta e indiretta, garantita dall'attivazione anche di altre cellule del sistema immunitario, come i linfociti natural killer (17), i quali costituiscono la prima linea di difesa immunitaria, sin dalle fasi iniziali dell'infezione.

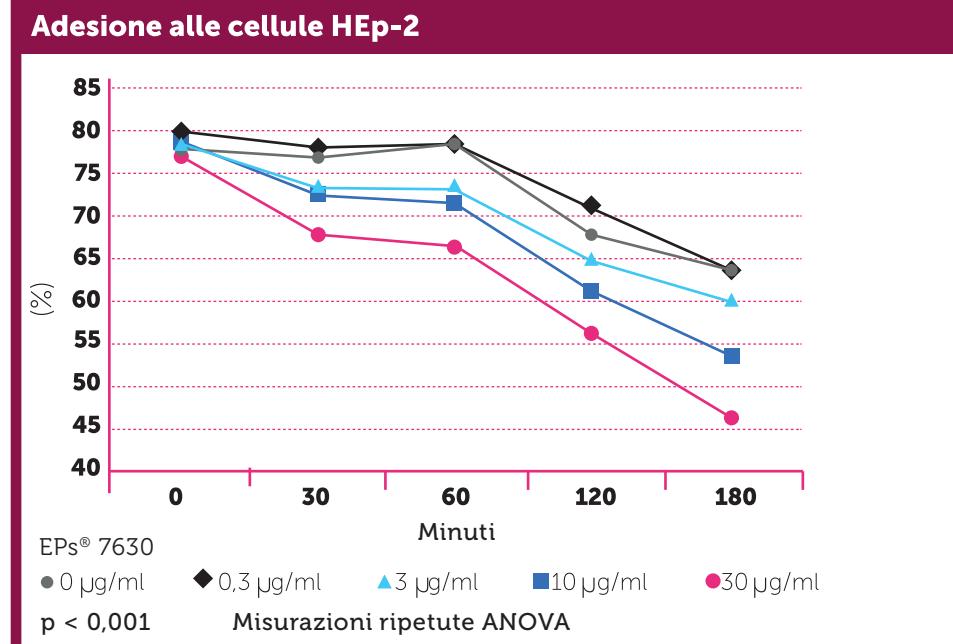
PROPRIETÀ ANTIBATTERICHE

Kaloba (EPs® 7630) impedisce l'adesione batterica alle cellule delle mucose dell'organismo,

purché tali cellule risultino integre e non danneggiate, contrastando un meccanismo chiave nella patogenesi delle infezioni batteriche delle vie respiratorie, come emerge dalle analisi (Fig. 5) di studi effettuati su linee cellulari umane della laringe (HEp-2-cells) mediante citometria a flusso, confermate successivamente dalla microscopia a fluorescenza (18). L'internalizzazione dei batteri nelle cellule ospiti gioca, infatti, un ruolo centrale nello sviluppo di infezioni ricorrenti perché i batteri internalizzati eludono spesso i meccanismi di difesa del sistema immunitario e la proliferazione intracellulare dei microrganismi determina, anche a distanza di tempo dalla risoluzione dell'infezione iniziale e in assenza di triggers esterni, il ricorrere di infezioni.

FIGURA 5

Inibizione
dell'adesione
batterica
(Streptococchi di
Gruppo A) da parte
di EPs® 7630.



Tuttavia Kaloba (EPs® 7630) non possiede attività battericida e l'effetto batteriostatico diretto è comunque nettamente inferiore a quello degli antibiotici convenzionali (19); è però interessante notare come la suscettibilità a Kaloba (EPs® 7630) di ceppi batterici multiresistenti, soprattutto gli MRSA ("Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*"), risulti essere notevolmente incrementata, rispetto a quella di ceppi batterici non resistenti (11).

PROPRIETÀ SECRETOMOTORIE

Alcuni studi *in vitro*, effettuati su cellule umane prelevate dalla mucosa nasale, hanno dimostrato che

Kaloba (EPs® 7630) stimola e migliora la clearance mucociliare, incrementando la frequenza del battito ciliare in maniera dose-dipendente, giocando dunque un ruolo centrale nella difesa contro le infezioni respiratorie (20).

L'aumento del trasporto di muco dal tratto respiratorio riduce quantitativamente il numero dei patogeni presenti nelle vie respiratorie, rimuove il substrato da cui i patogeni traggono nutrimento per la successiva proliferazione, migliorando globalmente anche la respirazione.

PROFILO DI SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Numerose indagini tossicologiche hanno messo in mostra il favorevole profilo di sicurezza clinica di Kaloba (EPs® 7630) grazie a test di citotossicità, di genotossicità, di immunotossicità, di cancerogenicità e di tollerabilità locale (21). L'efficacia dimostrata nella rinoaringite acuta è anche legata a un'eccellente tollerabilità (3), come pure nel caso del trattamento del raffreddore comune in cui, la riduzione dei giorni di malattia e la riduzione nella intensità della patologia si associano a un'ottima tollerabilità (22). Le cumarine sono un grande gruppo di composti per i quali è tuttora discusso il potenziale epatotossico; è noto, infatti, che alcuni membri di questo grande gruppo di sostanze possiedano effetti epatotossici, che tuttavia risultano assenti nelle 7-idrossicumarine contenute in Kaloba (EPs® 7630), strutturalmente differenti dalle precedenti (Fig. 6).

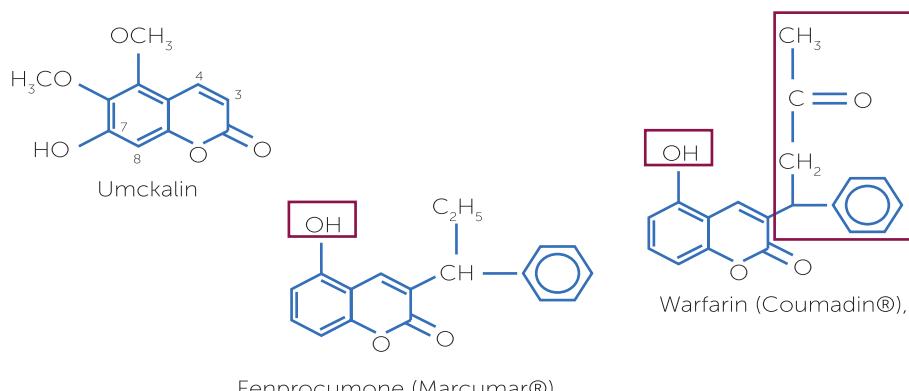
In generale Kaloba (EPs® 7630) non influenza significativamente il metabolismo epatico; infatti lo studio dei citocromi epatici appartenenti alla famiglia del CYP450, compreso il CYP3a4, responsabile del metabolismo della maggior parte delle sostanze farmacologicamente attive, non ha condotto ad alterazioni significative della loro funzionalità, anche a dosi significative del prodotto, fatta eccezione per l'inibizione clinicamente irrilevante del citocromo CYP2c9 (23,24). Tra il 1992 e il 2012 sono state vendute circa 736 milioni di dosi giornaliere di Kaloba (EPs® 7630), prevalentemente in Germania, e l'incidenza degli effetti

collaterali è risultata estremamente bassa, circa 0,93 per milione di dosi definite giornaliere (ddd); questo significa che solo in uno su 108.000 pazienti si è manifestato, in tale lasso di tempo, un effetto collaterale, nel corso di un periodo medio di trattamento di 10 giorni, cifre che confermano, dunque, l'eccellente tollerabilità del trattamento con Kaloba (EPs® 7630) (25).

FIGURA 6

Struttura chimica dei derivati cumarinici presenti in EPs® 7630 a confronto con quelli dotati di proprietà anticoagulanti

Struttura chimica delle cumarine nell'EPs® 7630 e anticoagulanti di tipo cumarinico



EFFICACIA E SICUREZZA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

L'efficacia e la sicurezza di Kaloba (EPs® 7630) nel trattamento delle infezioni del tratto respiratorio superiore sono state ampiamente studiate e confermate da numerosi studi clinici, nei quali sono stati arruolati oltre 10.000 pazienti.

Il programma di studi incentrato a svelare gli effetti e il profilo di sicurezza di Kaloba (EPs® 7630) nella popolazione pediatrica è degno di nota in quanto l'anatomia, la fisiologia, la farmacocinetica e la farmacodinamica dei bambini differiscono notevolmente da quelle degli adulti, soprattutto per quel che riguarda le differenze nel metabolismo e nell'attività recettoriale. Ad oggi non sono stati ancora condotti studi farmacologici specifici nei confronti di più del 90% dei farmaci utilizzati nella pratica pediatrica; di conseguenza, solamente un medicinale su due, di quelli disponibili in commercio, è autorizzato per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti e fino al 56% delle prescrizioni ambulatoriali per i bambini risultano ancora essere off-label (26).

Le infezioni acute del tratto respiratorio superiore (aTI) sono le malattie più comuni nei bambini al di sotto dei 5 anni di età (50%)

e sono molto frequenti anche tra i 5 e i 12 anni (30%); i bambini di età inferiore ai 5 anni presentano in media 3-8 episodi infettivi l'anno (8). Le manifestazioni cliniche abituali comprendono rinite, tosse, faringodinìa e febbre, variabilmente associate tra loro e con tempi di regressione differenti. A causa della sovrapposizione di questi sintomi, nella maggior parte dei casi risulta difficile una diagnosi differenziale tra i diversi quadri infettivi, in particolare nei bambini piccoli (8) e, sebbene la maggior parte degli episodi abbia solo un piccolo rischio di complicazioni (8), i bambini risultano comunque più vulnerabili rispetto agli adulti e possono andare incontro più frequentemente a complicanze (8). La gravità delle infezioni varia considerevolmente tra paesi a basso e alto reddito (8): solo nel 2000, circa 1,9 milioni di bambini sono morti a causa di episodi infettivi acuti delle alte vie aeree, il 70% dei quali in Africa e nel Sudest asiatico e, nel 2002, il 18% della mortalità globale nei bambini di età inferiore a 5 anni, è stata attribuita alle infezioni respiratorie (8).

Gli episodi infettivi acuti possono impattare significativamente sulle condizioni generali dei pazienti, in particolar modo nei bambini piccoli; non sorprende pertanto che tra il 30 e il 60% delle consultazioni pediatriche nei paesi occidentali sia attribuibile a queste infezioni (8). Circa il 90% delle infezioni respiratorie condivide un'eziologia virale, quantomeno negli stadi iniziali (8), con rhinovirus, coronavirus, RSV e virus parainfluenzale tra gli agenti eziologici di più frequente riscontro (3,8). Nonostante l'eziologia batterica sia statisticamente meno frequente di quella virale, in almeno la metà dei pazienti pediatrici sintomatici, nei paesi occidentali, vengono prescritte terapie antibiotiche ingiustificate, che contribuiscono ad aumentare la resistenza batterica nei confronti dei comuni antibiotici, rendendo più difficile e più lento il processo di guarigione (27).

L'efficacia e la sicurezza di Kaloba (EPs® 7630) nel trattamento delle infezioni acute del tratto respiratorio superiore sono state ampiamente esaminate nell'ultimo decennio (8,27). Sono stati dimostrati miglioramenti significativi fino alla completa guarigione anche nel caso di episodi di faringotonsilliti e rinosinusiti acute nella maggior parte dei bambini di età inferiore a 6 anni (8).

Un'indicazione di utilizzo di rilevante interesse è rappresentata dalla faringotonsillite, che è una delle maggiori cause di ricorso allo specialista per bambini, giovani adolescenti e adolescenti (9). Per quanto solo il 20% dei casi abbia una chiara origine batterica, si continua per lo più a trattare questa patologia ricorrendo all'antibioticoterapia, causando un aumento dei tassi di antibiotico-resistenza, un aumento della spesa sanitaria, senza alcun beneficio per il paziente; anche l'American Academy of Pediatrics indica di utilizzare la terapia antibiotica esclusivamente nei casi di accertata presenza di Streptococco di gruppo A. Nella faringotonsillite

acuta Kaloba (EPs® 7630) si è dimostrato molto efficace ed è stato molto ben tollerato dai pazienti (9). Tra le altre indicazioni di utilizzo, rispetto ai dati disponibili per fasce d'età, l'indicazione maggiore è rivolta agli episodi di bronchite acuta; Kaloba (EPs® 7630) si è dimostrato significativamente superiore rispetto al placebo nel ridurre i sintomi associati all'episodio bronchitico già dopo 7 giorni di trattamento (8), mostrando un decorso più breve di malattia rispetto ai pazienti trattati solamente con il placebo.

Tuttavia non ci sono ancora studi che indaghino l'effetto di Kaloba (EPs® 7630) negli episodi di otite media acuta, una delle infezioni più comuni in età pediatrica e nella cui eziologia i virus respiratori svolgono un ruolo di primo ordine (8). Per ora comunque, i risultati ottenuti sottolineano la buona sicurezza e tollerabilità del farmaco nei bambini di età inferiore a 6 anni (8).

In conclusione Kaloba (EPs® 7630) risulta essere un prodotto efficace e sicuro nei bambini di età inferiore a 6 anni affetti da bronchite acuta, mostrando inoltre effetti favorevoli anche nel trattamento di faringotonsilliti e rinosinusiti acute (8).

CONCLUSIONI

Un problema di notevole e sempre crescente rilevanza clinica, al giorno d'oggi, è costituito dal fenomeno dell'antibiotico-resistenza; sebbene, infatti, su un totale di dieci infezioni del tratto respiratorio, 9 di queste siano causate da agenti virali, gli antibiotici continuano a essere prescritti in oltre l'80% dei casi (28), anche in assenza di una precisa indicazione. Pertanto prima di intraprendere un qualsiasi trattamento antibiotico empirico, anche a breve termine, è molto importante escludere un possibile coinvolgimento polmonare, cardiaco o una condizione di immunosoppressione, in quanto, specie in presenza di sintomatologia aspecifica e di breve durata, i pazienti potrebbero non beneficiare e incrementare la virulenza di ceppi batterici resistenti a tali farmaci (5,29,30). Soltanto in Europa, infatti, circa 50.000 persone muoiono annualmente a causa di infezioni batteriche resistenti che non si giovano più di un trattamento antibiotico (31). D'altro canto il nichilismo terapeutico ingiustificato risulta essere comunque una minaccia per la salute pubblica; è importante, dunque, giungere a una corretta diagnosi eziologica per poter impostare una terapia quanto più mirata ed efficace possibile, eventualmente ricorrendo a una combinazione di farmaci con un potenziale d'interazione significativo, evitando di aumentare esponenzialmente il numero di patogeni che diminuiscono, o perdano del tutto, la sensibilità a tali farmaci (Fig. 7), alleggerendo, inoltre, anche l'impatto socioeconomico causato da tali patologie.

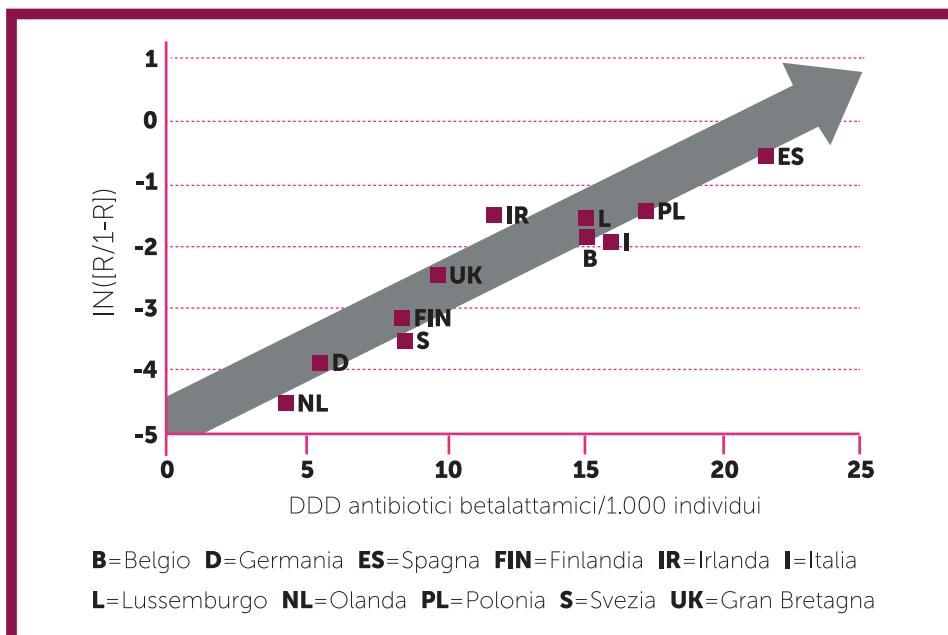


FIGURA 7

Correlazione tra il consumo di antibiotici e la comparsa di antibiotico-resistenza.

Alla luce di questo contesto, a fronte di un utilizzo sempre più frequente e spesso improprio di antibiotici prescritti annualmente (l'Italia è il terzo Paese in ordine di frequenza),

acquisisce rilevanza sempre maggiore il ruolo di Kaloba (EPs® 7630), come efficace e sicura alternativa terapeutica nel trattamento delle infezioni acute delle alte vie respiratorie, anche in età pediatrica, con l'obiettivo non solo di alleviare la sintomatologia, ma anche di affrontare alla radice la causa di tali infezioni, contribuendo perciò ad abbreviarne il decorso, riducendo al tempo stesso anche i casi di antibiotico-resistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Marre R et al: Klinische Infektiologie, Urban & Fischer 2006;296-297. 2. DGPI Handbuch 2003. 3. Keck T, Strobl A, Stracke B. Tolerability and treatment effects of pelargonium sidoides preparation EPs 7630 in adults suffering from acute rhinopharyngitis. A prospective, open-label trial. Altern Integ Med 2015;4:4. 4. Hampl W, Mertens T. Virale Atemwegsinfektionen bei erwachsenen, Bundesgesundheitsbl - gesundheitsforsch - gesundheitsschutz 2003;46:488-498. 5. Lior C. Acute Bronchitis: aetiology and treatment, ErS Monograph "the Spectrum of Bronchial Infection" 2013;60:1-17. 6. McIsaac WJ et al: empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA 2004;291:1587-1595. 7. Gonzales R et al. Strategies to diagnose and treat group A streptococcal pharyngitis. JAMA 2004; 92:167. 8. Kamin W, Funk P, Seifert G et al. EPs 7630 is effective and safe in children under 6 years with acute respiratory tract infections: clinical studies revisited Current Medical Research and Opinion Current medical research and opinion 2018;34(3):475-485. 9. Berezhnoi VV, Heger M, Lehmacher W, Seifert G. Clinical Efficacy and Safety of Liquid Pelargonium sidoides Preparation (EPs 7630) in Children with Acute Non-Streptococcal Tonsillopharyngitis. J Compr Ped 2016;7(4):e42158. 10. 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. VI):40-45. 11. Kolodziej H, Schulz V. Umckaloabo - von der traditionellen Anwendung zum modernen phytopharmakon. DAZ 2003;143:1303-1312. 12. Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (EPs® 7630), an extract from pelargonium sidoides roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. Antiviral Research 2012;94:147-156. 13. Michaelis M et al. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. Phytomedicine 2011;18:384-386. 14. Conrad A et al. Extract of pelargonium sidoides (EPs® 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in-vitro. Phytomedicine 2007;14(Suppl VI):46-51. 15. Kayser O et al. Immunomodulatory principles of pelargonium sidoides, Phytther Res X 2007;15:122-126. 16. Trun W et al. Nitric oxide synthase and cytokines gene expression analyses in leishmania-infected rAW 264.7 cells treated with an extract of pelargonium sidoides (EPs® 7630). Phytomedicine 2006;13:570-575. 17. Koch E et al. Stimulation of interferon (inf)- β -synthesis and natural killer (nk) cell activity by an aqueous-ethanolic extract from roots of pelargonium sidoides (umckaloabo®), naunyn-schmiedeberg's Arch Pharmacol 365(suppl. 1). deutsche gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und toxikologie, 43rd Spring Meeting, 12-14 March 2002, Mainz, abstr. 288, r75. 18. Conrad A et al. Extract of pelargonium sidoides (EPs® 7630) inhibits the interactions of group A streptococci and host epithelia in vitro. Phytomedicine 2007; 14 (Suppl. VI):52-59. 19. Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of pelargonium sidoides and pelargonium reniforme. Planta Medica 1997;63:508. 20. Neugebauer P et al. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures - exemplary measurements under pelargonium sidoides extract. Phytomedicine 2005;12:47-52. 21. Koch E. Interner forschungsbericht, Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel, Praktische Forschung. 22. Riley DS, Lizogub VG, Zimmermann A, Funk P, Lehmacher W. Efficacy and tolerability of high-dose pelargonium extract in patients with the common cold. Altern Ther Health Med 2018;24(2):16-26. 23. Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel Karlsruhe, Praktische Forschung, 2005: Cerep Study no. 9588. 24. Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel Karlsruhe, Praktische Forschung, 2005: RCC-CCR Study no. 879701. 25. Buschbauer I, Köhler S. Periodic safety update report on the tolerability of pelargonium sidoides extract eps® 7630. dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals, Karlsruhe 2014. 26. Kanders J. Off -label use in der Kinderheilkunde - ein heikles thema, Ärztliche Praxis 09/02/2004. 27. Matthys H, Lehmacher W, Zimmermann A et al. EPs 7630 in acute respiratory tract infections - a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. J Lung Pulm Respir Res 2016;3:00068. 4. 28. Kutty N: Treating Children Without Antibiotics in primary healthcare. Oman Med J 2011;26(5):303-305. 29. Bronzwaer SL et al. A European study on the relationship between Antimicrobial use and Antimicrobial resistance. Emerging Infectious Diseases 2002;8(3):278-282. 30. Malhotra-Kumar S et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo- controlled study. LANCET 2007;369:482-490. 31. Allianz Deutschland ag: Krank im Krankenhaus, august 2007.



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KALOBA compresse rivestite con film
KALOBA gocce orali, soluzione
KALOBA sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse. Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:
20 mg di estratto (come estratto liquido essiccato) di *Pelargonium sidoides* DC, *radix* (Pelargonio radice) (1:8 - 10) (EPs® 7630). Solvente di estrazione: etanolo 12% (v/v).

Excipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

Gocce. 10 g (= 9,75 ml) di soluzione contengono:

Principio attivo:
8,0 g di estratto (come estratto liquido) di *Pelargonium sidoides* DC, *radix* (Pelargonio radice) (1: 8 - 10) (EPs 7630). Solvente di estrazione: etanolo 12% (v/v).

Sciroppo. 100 g (= 93,985 ml) di sciroppo contengono:

Principio attivo:
0,251 g di estratto (come estratto liquido essiccato) di *Pelargonium sidoides* DC, *radix* (Pelargonio radice) (1:8-10) (EPs® 7630). Solvente di estrazione: etanolo 12% (v/v).

Per l'elenco completo degli excipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse. Compresa rivestita con film.

KALOBA è una compresa rivestita con film, rotonda, di colore marrone-rossiccio.

Gocce. Gocce orali, soluzione.

KALOBA è una soluzione di colore marrone chiaro tendente al marrone-rossiccio.

Sciroppo. Sciroppo.

KALOBA è uno sciroppo viscoso di colore arancione tendente al marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Compresse. Gocce. Medicinale tradizionale di origine vegetale indicato per l'attenuazione del raffreddore comune negli adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni. L'impiego di questo medicinale tradizionale di origine vegetale, per le indicazioni terapeutiche indicate, si basa esclusivamente sull'esperienza di utilizzo pluriennale.

Sciroppo. Medicinale tradizionale di origine vegetale indicato per l'attenuazione del raffreddore comune negli adulti e bambini di età superiore ai 6 anni. L'impiego di questo medicinale tradizionale di origine vegetale, per le indicazioni terapeutiche indicate, si basa esclusivamente sull'esperienza di utilizzo pluriennale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Compresse.

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni: 1 compressa 3 volte al giorno.

La durata massima del trattamento è di 7 giorni.

Gocce.

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni: 30 gocce (corrispondenti a circa 20 mg di estratto liquido essiccato di pelargonio) 3 volte al giorno.

30 gocce di soluzione corrispondono a circa 1,5 ml di soluzione.

La durata massima del trattamento è di 7 giorni.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili informazioni su pazienti con compromissione epatica e renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di KALOBA nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite.

Sciroppo.

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni: 7,5 ml di sciroppo (corrispondenti a 20 mg di estratto di pelargonio) 3 volte al giorno.

Bambini di età superiore ai 6 anni: 5 ml di sciroppo (corrispondenti a circa 13 mg di estratto di pelargonio) 3 volte al giorno.

La durata massima del trattamento è di 7 giorni.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili informazioni su pazienti con compromissione epatica e renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di KALOBA nei bambini di età inferiore ai 6 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Compresse.

KALOBA deve essere assunto con un po' di liquido, senza essere masticato.

Gocce.

KALOBA può essere assunto direttamente con un cucchiaio oppure diluito in un po' di liquido.

Sciroppo.

Il bicchiere dosatore annesso alla confezione presenta diversi segni di taratura. Lo sciroppo può essere bevuto direttamente dal dosatore o trasferito su un cucchiaio.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli excipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tendenza al sanguinamento.
- Assunzione di farmaci che inhibiscono la coagulazione.
- Insufficienza renale grave.
- Insufficienza epatica grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono stati riportati casi di epatotoxicità ed epatiti in associazione alla somministrazione del medicinale. In presenza di segni di epatotoxicità la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente ed è necessaria una rivalutazione del caso.

Il trattamento deve essere interrotto anche in caso di tachipnea o di emottisi.

Informazioni importanti su alcuni excipienti

Compresse.

KALOBA contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gocce.

KALOBA contiene etanolo (alcool) al 12% (v/v) che corrisponde a 180 mg di alcool per ogni singola dose (30 gocce) equivalente a 3,6 ml di birra o 1,5 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilissia.

Evitare l'uso concomitante di altri prodotti contenenti alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. A causa della possibile influenza sui parametri della coagulazione, non può essere escluso che KALOBA aumenti gli effetti di farmaci anticoagulanti assunti in concomitanza come il fenprocumone e il warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno non è stata stabilita. La somministrazione di KALOBA durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per il feto o il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse si basa sulle seguenti informazioni relative alla frequenza:

Molto comune: (> 1/10)	Comune: (≥1/100, <1/10)
Non comune: (>1/1.000, <1/100)	Raro: (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro: (<1/10.000)	

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Patologie gastrointestinali:

Non comuni: mal di stomaco, bruciore di stomaco, nausea e diarrea.

Rare: lieve sanguinamento gengivale.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Rare: lieve sanguinamento nasale.

Disturbi del sistema immunitario:

Rare: reazioni di ipersensibilità (reazioni-tipo-I con esantema, orticaria, prurito della cute e delle membrane mucose; reazioni-tipo-II con formazione di anticorpi).

Molto raro: gravi reazioni di ipersensibilità con gonfiore del viso, dispnea e calo della pressione del sangue.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: alterazioni della funzionalità epatica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni su casi di sovradosaggio, tuttavia il sovradosaggio potrebbe aumentare la frequenza di comparsa e/o la gravità degli effetti indesiderati. Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

CATEGORIA farmacoterapeutica: preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento - codice ATC: R05.

KALOBA è un medicinale tradizionale di origine vegetale.

Non sono stati effettuati studi di farmacodinamica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non richiesto secondo l'articolo 16c (1) (a) (iii) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche e integrazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli excipienti

Compresse. Maltodestrina, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, silice precipitata, magnesio stearato, ipromellosa 5 mPaS, macrogol 1500, ferro ossido giallo E172, ossido di ferro rosso E172, titanio diossido E 171, talco, simeticone, metilcellulosa, acido sorbico.

Gocce. Glicerolo al 85%.

Sciroppo. Maltodestrina, xilitolo, glicerolo 85%, acido citrico anidro, potassium sorbato, gomma xanthan, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse. 5 anni.

Gocce. 2 anni. La validità dopo prima apertura del flacone è 6 mesi.

Sciroppo. 2 anni. La validità dopo la prima apertura del flacone è 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Gocce. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Nota: Gli estratti a base di piante in forma liquida possono intorbidirsi con il tempo; ciò non influenza l'efficacia del prodotto. Poiché KALOBA è un prodotto naturale, possono verificarsi lievi variazioni nel colore e nel gusto.

Sciroppo. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Nota: Poiché KALOBA è un prodotto naturale, possono verificarsi lievi variazioni nel colore e nel gusto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse. Le compresse rivestite con film sono sigillate in blister di PVC/PVDC e alluminio. KALOBA è disponibile in confezioni da 21 compresse rivestite con film.

Gocce. Flacone di vetro scuro, classe idrolitica III (Ph. Eur.), con contagocce e tappo a vite (PP/PE) in flacone da 20 ml di gocce orali, soluzione.

Sciroppo. Flacone di vetro ambrato, classe idrolitica III (Ph. Eur.), con beccuccio per facilitare il dosaggio (LDPE), tappo a vite incluso sigillo di garanzia (PP/LDPE) e bicchiere dosatore (PP) in confezioni da 100 ml di sciroppo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG

Willmar-Schwabe-Str. 4

D-76227 Karlsruhe (Germany)

CONCESSIONARIO DI VENDITA

Schwabe Pharma Italia S.r.l.

Via Silvio Menestrina 1

39044 Egna-Neumarkt (BZ)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Compresse. KALOBA compresse rivestite con film - confezione da 21 compresse - AIC n. 038135012

Gocce. KALOBA gocce orali, soluzione - flacone 20 ml - AIC n. 038135048

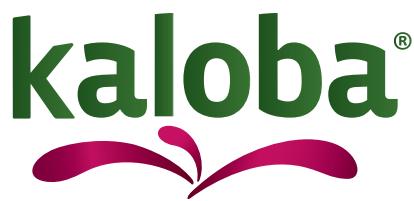
Sciroppo. Kaloba sciroppo - flacone 100 ml con bicchiere dosatore - AIC n. 038135075

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione Alfa del 14 maggio 2018



COD. B4298 - 01/2019

MATERIALE RISERVATO AGLI OPERATORI SANITARI - DEPOSITO AIFA 09/01/2019

063/DSU/KCGS/2019

Kaloba® 20 mg compresse rivestite con film - confezione da 21 compresse -

AIC n. 038135012

Prezzo al pubblico consigliato: €12,90

Posologia:

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni: **1 compressa 3 volte al giorno**

Classificazione ai fini della fornitura: OTC



Kaloba® 8 g/9,75 ml gocce orali, soluzione - flacone 20 ml -

AIC n. 038135048

Prezzo al pubblico consigliato: €11,90

Posologia:

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni: **30 gocce 3 volte al giorno**

Classificazione ai fini della fornitura: OTC



Kaloba® 20 mg /7,5 ml sciroppo - flacone da 100 ml -

AIC n. 038135075

Prezzo al pubblico consigliato: €12,90

Posologia:

Adulti e adolescenti (12-18 anni): **7,5 ml di sciroppo 3 volte al giorno**

Bambini di età compresa tra 6-12 anni: **5 ml di sciroppo 3 volte al giorno**

Classificazione ai fini della fornitura: OTC



Classe di rimborsabilità: C

Per ulteriori informazioni: www.kaloba.it

www.pelargonium-sidoides.com



**Schwabe Pharma
Italia**

From Nature. For Health.