

Resumo da segurança e desempenho clínico da gama de produtos L112

1. Identificação do produto e informações gerais

1.1 Nome comercial do produto

As variantes da gama de produtos L112 podem ser comercializadas sob os seguintes nomes comerciais: formalina L112, formalina L112 EXTRA, Sterolsan.

1.2 Nome e endereço do fabricante

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Alemanha

1.3 Número de registo único (SRN - single registration number) do fabricante

DE-MF-000006199

1.4 UDI base

426010333L112T4

1.5 Nomenclatura de dispositivos médicos

Código CND: G030699 Devices for Non-Surgical Therapy of Obesity – Others

1.6 Classe de produtos

Classe III

1.7 Ano de emissão do primeiro certificado (CE) do produto

2001

1.8 Representante autorizado, caso aplicável, nome e SRN

não aplicável

1.9 Nome e número de identificação do organismo notificado

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

2. Utilização prevista do produto

2.1 Finalidade prevista

Os produtos da gama de produtos L112 são aglutinantes lipídicos para redução de peso, para controlo de peso com efeito concomitante de redução do colesterol LDL.

Os produtos da gama de produto L112 reduzem a digestibilidade dos lípidos através de ligação física, resultando na redução da absorção de calorias. Deste modo, promovem a redução de peso, a manutenção da redução de peso e a redução do colesterol LDL.

2.2 Indicações, grupo-alvo e recomendação de administração

Para o tratamento de excesso de peso e obesidade

Os produtos da gama de produtos L112 destinam-se a adultos com um índice de massa corporal (IMC) superior a 25, em conjunto com uma alimentação de baixo teor calórico.

Recomendação de administração:
2 comprimidos 2 x por dia.

Os comprimidos devem ser tomados sem mastigar com bastantes líquidos de baixo teor calórico (mín. 250 ml) de forma a garantir o transporte para o estômago. Uma vez que a gama de produtos L112 é composta por uma preparação rica em fibras alimentares, preste atenção a uma ingestão suficiente de líquidos de pelo menos 2 litros por dia.

Para controlo de peso, a dose pode ser reduzida para 2 comprimidos por dia.

2.3 Contraindicações

Os produtos da gama de produtos L112 não devem ser tomados:

- por pessoas com uma alergia conhecida a crustáceos ou a um dos componentes
- por pessoas com peso baixo (IMC < 18,5 kg/m²)
- por grávidas e durante a amamentação
- por pessoas com obstipação crónica, obstrução intestinal, etc., e
- no caso de utilização prolongada de medicamentos que reduzem a motilidade intestinal.

3. Descrição do dispositivo médico

3.1 Descrição do produto

A gama de produtos L112 consiste em comprimidos biconvexos com um peso de 500 mg ou 750 mg. A percentagem dos componentes é semelhante em ambos os tamanhos, o que significa que o comprimido de 750 mg contém mais 50 % de fibra alimentar. Recomenda-se a variante maior para pessoas com mais de 75 kg.

Composição:

Fibra alimentar poliglicosamina L112 (73%): Especificação L112 de polímero β-1,4 de D-glicosamina e N-acetil-D-glicosamina presente no exoesqueleto de crustáceos

Excipientes: Ácido ascórbico, ácido tartárico, excipientes para comprimidos (celulose vegetal, croscarmelose sódica, estearato de magnésio vegetal, povidona, dióxido de silício)

Estes comprimidos são embalados em blísteres. Os blísteres são fornecidos juntamente com as instruções de utilização numa caixa dobrável.

O componente principal dos produtos da gama de produtos L112 é a fibra alimentar ativa poliglicosamina L112. É de origem natural e, devido à sua elevada capacidade de ligação lipídica, consegue ligar grandes quantidades de lípidos (gorduras, ácidos gordos e colesterol) no sistema digestivo. Na presença da glicosamina L112, a absorção normalmente muito eficiente de gorduras no intestino delgado através da parede intestinal é visivelmente reduzida. A L112 influencia principalmente o excesso de peso causado por uma alimentação rica em gorduras como carne, enchidos, manteiga, queijo, batatas fritas de pacote, nozes, bolos ou gelado. Outros componentes nutricionais como, por exemplo, açúcar, hidratos de carbono, proteína ou álcool não são ligados. Estas calorias devem ser reduzidas, visto que, caso contrário, estarão totalmente disponíveis ao organismo.

A toma da gama de produtos L112 não é recomendada com refeições ricas em vitaminas (salada/legumes) com gorduras de elevada qualidade, ou seja, ácidos gordos ómega 3 (salmão, etc.), uma vez que as vitaminas lipossolúveis e os ácidos gordos essenciais podem sofrer uma ligação parcial.

3.2 Histórico do produto

O dispositivo médico gama de produtos L112 foi introduzido no mercado pela primeira vez no ano de 2001 como dispositivo médico com marcação CE pela empresa Biomedica Pharma-Produkte GmbH, após a conclusão de um processo de avaliação de conformidade pelo organismo notificado mdc medical device certification GmbH (CE 0483). Desde então, a composição qualitativa e quantitativa dos componentes relevantes para a eficácia, poliglicosamina L112, ácido ascórbico e ácido tartárico, não se alterou.

No ano de 2003, o produto foi reclassificado e foi concluído um processo de avaliação de conformidade para o produto de classe III.

Desde o ano de 2005, o fabricante é a empresa Certmedica International GmbH.

No ano de 2012, na mudança do processo de fabrico para o processo de compressão direta, renunciou-se apenas à utilização de agentes de granulação; a fórmula do comprimido permaneceu inalterada.

No ano de 2017, a gama de produtos foi ampliada por um comprimido com um peso total de 750 mg, cuja composição relativa é idêntica à do comprimido biconvexo de 500 mg.

A gama de produtos L112 é comercializada em várias variantes (tamanhos de embalagem, idiomas nacionais, nomes comerciais, quantidade de substância ativa). O centro da atividade comercial da Certmedica GmbH situa-se na Alemanha e na Áustria. Além destes, nos últimos 19 anos foram fornecidos distribuidores locais em 51 países. Para 30 países situados fora da validade territorial da certificação CE foram obtidas autorizações específicas de acordo com os requisitos de autorização locais.

Desde 2001, foram vendidos muitos milhões de variantes da gama de produtos L112, que provaram ser seguras e eficazes.

3.3 Descrição dos acessórios com que o produto deve ser utilizado

Os dispositivos médicos da gama de produtos L112 são utilizados sem outros acessórios.

3.4 Descrição de outros produtos ou equipamentos com que o produto deve ser combinado

Os dispositivos médicos da gama de produtos L113 não são utilizados em combinação com outros produtos ou equipamentos

4. Riscos e advertências

4.1 Riscos e efeitos indesejáveis

Efeitos secundários:

A toma de produtos da gama de produtos L112 pode provocar uma alteração transitória da consistência das fezes. Em casos muito raros foram notificados problemas digestivos (obstipação, flatulência, inchaço abdominal), principalmente com a ingestão insuficiente de líquidos.

Efeitos secundários no local de ação – o sistema gastrointestinal – ocorrem na forma de casos isolados com evolução ligeira. A frequência é inferior a 1:10 000 por embalagem comercializada.

Em casos muito raros podem ocorrer reações alérgicas a um dos componentes ou no caso de uma

alergia existente a ácaros do pó (os sintomas podem ser: erupção cutânea, edemas, prurido, náuseas, vômitos, diarreia).

Efeitos secundários com sintomas de uma reação alérgica ocorrem na forma de casos isolados com evolução ligeira. A frequência é inferior a 1:10 000 por embalagem comercializada.

Para a gama de produtos L112 desconhece-se, até à data, qualquer reação alérgica grave proveniente do histórico de comercialização; pesquisas realizadas no âmbito da gestão do risco não indicaram uma relação entre o choque anafilático e a administração oral de quitosano.

No entanto, esse tipo de reação é teoricamente possível em pessoas com alergia a crustáceos. Consequentemente, a gama de produtos L112 é contraindicada em pessoas com hipersensibilidade conhecida ou reações alérgicas a crustáceos ou a qualquer outro dos componentes do produto.

Uma avaliação dos dados provenientes do sistema de notificação indica que desde 2010 não ocorreram efeitos secundários sujeitos a notificação. Os efeitos secundários mais frequentes são sintomas gastrointestinais de natureza ligeira e transitória, bem como reações de intolerância. A frequência de ocorrência é muito baixa, o que sublinha a segurança da utilização.

Nos estudos realizados com a gama de produtos L112, o tratamento de 529 indivíduos não provocou um único efeito secundário grave.

Interações:

En raison de la capacité de liaison aux graisses des produits de la gamme L112, ces derniers peuvent, en plus des graisses alimentaires, également fixer des substances médicamenteuses liposolubles (p. ex. des antiépileptiques, des anticoagulants, des préparations hormonales, la pilule contraceptive) ou des vitamines liposolubles (A, D, E, K). La disponibilité des substances actives liposolubles (lipophiles) Devido à capacidade de ligação lipídica dos produtos da gama de produtos L112, poderá ocorrer a ligação não só de gorduras alimentares como também de substâncias ativas lipossolúveis de medicamentos (p. ex., antiepiléticos, anticoagulantes, medicamentos hormonais, pílula anticoncepcional) ou de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K). A disponibilidade de substâncias ativas lipossolúveis (lipofílicas) pode ser reduzida. Neste caso, recomenda-se manter um intervalo de pelo menos quatro horas até à toma de produtos L112.

A toma da gama de produtos L112 não é recomendada com refeições ricas em vitaminas (saladas/ legumes) com gorduras de elevada qualidade, ou seja, ácidos gordos ómega 3 (salmão, etc.), uma vez que as vitaminas lipossolúveis e os ácidos gordos essenciais podem sofrer uma ligação parcial.

Não existe indicação de ocorrência de interações dos produtos L112 com medicamentos. Dois estudos clínicos realizados com a gama de produtos L112 para a avaliação desta propriedade de várias substâncias ativas relevantes na prática clínica não indicaram um risco relevante. No entanto, para minimizar o risco desse tipo de interações, recomenda-se manter um intervalo de pelo menos quatro horas entre a toma da gama de produtos L112 e a toma de outros medicamentos.

No caso de ocorrência de efeitos secundários e interações, recomenda-se a descontinuação dos produtos da gama de produtos L112 e, se necessário, consultar um médico ou farmacêutico. Caso observe um agravamento do seu estado de saúde relacionado com a utilização de produtos da gama de produtos L112, notifique-o ao fabricante Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg e à autoridade competente Ministère de la Santé, Direction de la Santé, 20, rue de Bitbourg, L-1273, Luxembourg; meddevices.vigilance@ms.etat.lu.

4.2 Advertências e precauções

Avisos:

Nos seguintes casos, os produtos da gama de produtos L112 devem ser tomados apenas após a consulta de um médico:

- toma prolongada de medicamentos
- doenças gastrointestinais graves e após cirurgias do trato gastrointestinal
- idosos (idade superior a 80 anos)

Manter fora do alcance das crianças.

Contém fibra alimentar de origem animal.

Precauções:

Os comprimidos devem ser tomados sem mastigar com bastantes líquidos de baixo teor calórico (mín. 250 ml) de forma a garantir o transporte para o estômago. Uma vez que a gama de produtos L112 é preparação rica em fibras alimentares, preste atenção a uma ingestão suficiente de líquidos de pelo menos 2 litros por dia.

Para assegurar a necessidade de ácidos gordos essenciais, bem como de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), recomenda-se tomar os produtos da gama de produtos L112 apenas a 2 das 3 refeições principais. Além disso, deve ingerir-se diariamente pelo menos uma refeição com gorduras de elevada qualidade, as quais fornecem ao organismo vitaminas lipossolúveis e ácidos gordos essenciais. A necessidade de vitaminas pode ser suplementada com um multivitamínico.

O risco de uma possível redução da absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) devido à gama de produtos L112 pode ser classificado como baixo. Contudo, deve recomendar-se ao doente a utilização de um multivitamínico por forma a garantir um aporte de vitaminas adequado. Isto é comum em medicamentos semelhantes que também afetam a absorção de lípidos.

4.3 Outros aspetos relevantes de segurança, incluindo um resumo de todas as medidas (FSCA, incluindo FSN)

FSCA:

07-08-2008

N.º de caso BfArM: 2977/08; Número de relatório NCA: DE-BfArM-2008-09-22-119

Ação de recolha devido a contaminação microbiana fora dos valores limite

Os lotes afetados foram recolhidos do mercado na sua totalidade e eliminados, tendo sido efetuada uma análise das causas. Foram implementadas medidas alargadas e adicionais para garantir a segurança microbiológica no processo de produção completo. Foram implementados testes adicionais no processo de produção.

FSN:

Nenhum

5. Resumo da avaliação clínica e do período de vigilância pós-comercialização

5.1 Resumo dos dados clínicos de um produto equivalente, caso aplicável

Não foram utilizados dados de outros produtos para a determinação da eficácia.

5.2 Resumo dos dados clínicos da gama de produtos L112

5.2.1 Estudo de Cornelli et al. 2017

Descrição do estudo

Cornelli et al. descreveram um estudo a longo prazo, com dupla ocultação e aleatorizado, controlado com placebo, com 100 participantes de ambos os sexos com um índice de massa corporal (em kg/m²) >30 a <35 (Cornelli et al. 2017). Um grupo de 50 participantes foram tratados durante um ano com o dispositivo médico gama de produtos L112, com um esquema posológico de 2 comprimidos 2 x por dia antes das duas refeições principais. Um grupo de controlo recebeu placebo com um esquema posológico semelhante. Os participantes foram instruídos a reduzir a ingestão de calorias em 10% e a aumentar o nível de atividade física em 9 horas do equivalente metabólico da tarefa/semana. O cumprimento da dieta foi verificado a cada 3 meses com a ajuda de um questionário semanal [avaliação da ingestão de alimentos (FIA) com base em 25 porções de alimentos diferentes]. Foram também monitorizados o peso corporal (BW), o perímetro abdominal (WC), a pressão arterial (BP), a glucose, os lípidos e a proteína C-reativa ultra-sensível (hs-CRP). O estudo foi registado em clinicaltrials.gov como U11111292405 (OMS).

Resultados:

Noventa e sete participantes concluíram o estudo (49 no grupo da gama de produtos L112, 48 no grupo de PL).

A perda de BW no grupo da gama de produtos L112 foi de 12,1 kg (12,7%) comparativamente a 8,0 kg (8,4%) no grupo de PL ($P < 0,05$). A alteração no BW no grupo da gama de produtos L112 também foi mais rápida ($P < 0,05$), uma vez que a perda de peso nos primeiros 6 meses foi de 8,9 kg, comparativamente a 5,6 kg no grupo de placebo. A redução foi menos evidente em ambos os grupos (3,2 kg com a gama de produtos L112 e 2,4 kg com placebo) na segunda metade do estudo (6–12 meses). Contudo, a perda de BW no grupo da gama de produtos L112 foi novamente significativa ($P < 0,05$, teste de Tukey). Após 3 meses, apenas 17% (8 de 49) dos doentes no grupo de placebo alcançaram uma redução do BW de 5%, enquanto 55% (27 de 49) dos doentes no grupo da gama de produtos L112 alcançaram essa redução; esta diferença foi significativa ($\chi^2 = 16,04$, $P < 0,0001$). Após 6 meses, as percentagens situavam-se em 67% e 98%, respetivamente, ($\chi^2 = 16,43$, $P < 0,0001$).

A redução do IMC foi semelhante à redução do BW e significativa em ambos os tratamentos ($P < 0,05$). Nos primeiros 6 meses, a redução do IMC no grupo de PG foi de 3, seguida por uma taxa de redução mais lenta, que atingiu 4,3 após 12 meses.

A redução do IMC foi significativamente mais baixa no grupo de PL ($P < 0,05$), sendo caracterizada por uma curva mais plana que alcançou uma redução de apenas 2,8 após 12 meses. A alteração do WC atingiu 13,3 cm no grupo da gama de produtos L112 e 10,2 cm no grupo de placebo ($P < 0,05$). Em ambos os casos, a redução mais rápida foi verificada nos primeiros 6 meses.

É de salientar que o registo detalhado da ingestão de alimentos dos participantes indicou que o grau de restrição calórica neste estudo foi baixo, comparativamente com outros estudos clínicos que também investigaram a gama de produtos L112.

As variáveis colesterol total (TC), colesterol de baixa densidade (LDL-C), colesterol de alta densidade (HDL-C) e triglicéridos (TG) não foram definidas como variáveis principais. Como a eficácia do quitosano na redução das concentrações de colesterol é conhecida e está bem documentada (a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) autoriza o pedido de quitosano para o controlo do colesterol, desde que a dose diária seja ≥ 3 g, independentemente do tipo de quitosano), tal não limita o valor dos resultados observados. Apesar de a dosagem da poliglicosamina ter sido muito mais baixa neste estudo do que a recomendação da EFSA e a absorção do colesterol ter sido provavelmente reduzida pela dieta concomitante, observaram-se reduções significativamente mais elevadas do TC, LDL-C e TG no grupo da gama de produtos L112.

Conclusões dos autores:

A gama de produtos L112 demonstrou ser mais eficaz do que o placebo na redução de BW, WC, glucose, BP, lípidos plasmáticos e hs-CRP em pessoas com um grau médio de obesidade, com uma redução calórica de 10% e um ligeiro aumento da atividade corporal. A monitorização da alimentação com a ajuda de um FIA foi um instrumento eficaz no apoio ao cumprimento da dieta.

Fonte:

Cornelli et al.: Long-term treatment of overweight and obesity with polyglucosamine (PG L112): Randomized Study compared with placebo in subjects after caloric restriction. Current developments in nutrition (2017) 1: e000919. DOI: 10.3945/cdn.117.000919

Resumo:

Este estudo clínico de alta qualidade e de longo prazo demonstra que a utilização da gama de produtos L112 provoca uma redução de peso estatisticamente significativa e clinicamente relevante quando utilizada em conformidade com as instruções de utilização. Os requisitos relacionados com o benefício clínico foram cumpridos: a percentagem de indivíduos que alcançaram uma redução de peso de 5% foi significativamente mais elevada no grupo de tratamento do que no grupo de placebo; um número maior de indivíduos atingiu este objetivo mais cedo. A utilização da gama de produtos L112 levou a uma perda de peso significativamente maior no grupo de tratamento no final do estudo. Foi igualmente comprovada a redução da absorção do colesterol dos alimentos pela gama de produtos L112.

5.2.2 Estudo de Willers et al. 2012**Descrição do estudo**

Willers (Willers et al. 2012) incluiu neste estudo 120 indivíduos com excesso de peso e obesidade. Como alteração alimentar fundamental, os doentes ingeriam uma vez por dia uma fórmula dietética rica em proteína como substituto da refeição. Além disso, metade dos participantes (n=60) tomou adicionalmente dois comprimidos da gama de produtos L112 (grupo F+LA) uma vez por dia, enquanto a outra metade (n=60) recebeu dois comprimidos de placebo (grupo F+P). Não se previu e/ou documentou qualquer outra restrição ou avaliação da ingestão calórica dos participantes. As medições foram efetuadas nas semanas 0, 6 e 12, por forma a determinar a reação à intervenção.

Resultados:

Ambos os grupos alcançaram uma perda de peso altamente significativa ($P < 0,001$) (grupo F+LA: $-5,5 \pm 3,8$ kg vs. grupo F+P: $-4,7 \pm 3,9$ kg, População Full Analysis Set (FAS)). A perda de peso no grupo F+LA foi 0,74 kg mais alta do que no grupo F+P, apesar de a diferença entre os dois grupos não se ter revelado estatisticamente significativa.

Houve uma redução significativa de HbA1c ($P < 0,01$), colesterol total ($P < 0,001$), colesterol LDL ($P = 0,002$) e triglicéridos ($P = 0,001$) no grupo F+LA, enquanto o grupo F+P não sofreu alterações. A investigação demonstrou que uma fórmula dietética, tanto isoladamente como em combinação com a gama de produtos L112 (2 comprimidos uma vez por dia), contribui eficazmente para a redução de peso. A administração adicional da gama de produtos L112 foi mais eficaz na redução dos parâmetros glucose e lípidos do que a fórmula dietética isoladamente.

Conclusões dos autores:

A investigação clínica demonstrou que a utilização moderada de uma estratégia de substituição de refeições durante 12 semanas conduziu a uma perda significativa do peso corporal clinicamente relevante. A administração adicional de comprimidos de adsorção de lípidos com poliglicosamina da gama de produtos L112 (2 comprimidos uma vez por dia) com uma refeição por dia demonstrou uma perda de peso adicional ligeira, mas não significativa em comparação com placebo. Porventura

mais significativo do que a perda de peso será o facto de este método de tratamento ter tido efeitos benéficos no metabolismo de hidratos de carbono e lípidos e ter conduzido a uma redução significativa de HbA1c, insulina, TC, LDL-C e TAG.

Fonte:

Willers et al.: The combination of a high-protein formula diet and polyglucosamine decreases body weight and parameters of glucose and lipid metabolism in overweight and obese men and women. European journal of food research and review (2012) 2(1): 29-45

Resumo:

Apesar de este estudo clínico não ter conseguido comprovar a eficácia da gama de produtos L112 no tratamento de excesso de peso, não coloca em causa a finalidade prevista do dispositivo médico, uma vez que foi administrada apenas metade da quantidade da gama de produtos L112 aos doentes, como é o caso para o tratamento de excesso de peso. Não obstante, no grupo da gama de produtos L112 observou-se uma redução de peso ligeira, mas não significativa, comparativamente com o grupo de placebo. Este resultado indica que a finalidade prevista para apoio do controlo de peso é suportada por dados clínicos.

5.2.3 Estudo de Pokhis et al. 2015**Descrição do estudo:**

Pokhis et al. utilizou um design aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo em dois centros de estudo (Pokhis et al. 2015). Os participantes seguiram um tratamento padrão (ST), contendo uma combinação de alimentação pobre em calorias, conseguida através de um défice calórico diário (500 calorias), e aumento da atividade física diária (7 MET-h/semana). Os doentes foram aleatorizados para o tratamento padrão mais placebo (ST + PL) ou tratamento padrão mais gama de produtos L112 (ST + PG). Os participantes foram instruídos a tomar 2 x 2 comprimidos antes das duas refeições com o maior teor de gordura durante, pelo menos, 24 semanas. Como parâmetro de avaliação principal foram utilizados o peso corporal, IMC, perímetro abdominal e o tempo necessário para a redução de peso corporal de 5% (5R).

Resultados

Dos 115 doentes inicialmente incluídos, seis não cumpriam os critérios de inclusão de IMC, dois participaram apenas nas visitas de inclusão. Estes oito doentes foram excluídos da população Intention to treat (ITT). A perda de peso média ao longo de um período de 25 semanas na população ITT (N=107) foi de 5,8 +/- 4,09 kg no grupo ST + PG, comparativamente a 4,0 +/- 2,94 kg no grupo ST + PL (pU = 0,023; pt = 0,010). Após 25 semanas, 34 participantes atingiram uma redução de peso corporal de 5% no grupo ST + PG (64,1%), comparativamente a apenas 23 participantes no grupo ST + PL (42,6%) (ITT) (p Fisher = 0,033). A perda de peso através de dietas hipocalóricas demonstrou ser eficaz. O efeito adicional de PG em combinação com o tratamento padrão é capaz de provocar uma perda de peso significativamente melhor do que o placebo. A validade externa dos dados e conclusões comunicados é assegurada pelo facto de o grupo ST + PL ter sofrido uma perda de peso comparável a uma intervenção alimentar de nível 1, tal como descrito por peritos de associações relevantes (Deutsche Adipositas Gesellschaft 2019).

Conclusões dos autores:

Os participantes tratados com ST + PG apresentaram, comparativamente com os controlos tratados com ST + PL, uma perda de peso significativa de 1,8 kg adicionais.

Fonte:

Pokhis et al.: Efficacy of polyglucosamine for weight loss—confirmed in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. BMC Obesity (2015) 2:25. DOI 10.1186/s40608-015-0053-5.

Resumo

Este estudo clínico de alta qualidade com a duração de 25 semanas demonstra que a utilização da gama de produtos L112 leva a uma redução de peso estatisticamente significativa e clinicamente relevante quando utilizada em conformidade com as instruções de utilização. O benefício adicional alcançado com a utilização da gama de produtos L112 levou a uma superioridade evidente no alcance do parâmetro de avaliação visando uma redução de peso corporal de 5%, o que comprova o benefício clínico da utilização da gama de produtos L112 adicionalmente à terapêutica base.

5.2.4 Estudo de Stoll et al. 2017**Descrição do estudo:**

Sessenta e quatro indivíduos com excesso de peso ou obesidade foram incluídos num estudo com dupla ocultação realizado em dois centros de estudo (Stoll et al. 2017). Um dos centros situava-se na Alemanha [centro 1] e o outro em Itália [centro 2]. Aos indivíduos (26 no centro 1 e 38 no centro 2) foi recomendado o cumprimento de um défice calórico de aproximadamente 2000 quilojoule/dia e o aumento da atividade física para 3 horas de equivalente metabólico (MET h)/dia. Em ambos os centros, os indivíduos foram aleatorizados e tratados ao longo de um período de 12 semanas com a gama de produtos L112 (2 x 2 comprimidos) ou orlistato (3 x 1 cápsula). Embora o tratamento e o placebo tivessem formulações diferentes, para garantir uma ocultação eficaz dos pacientes e dos médicos, foi utilizada um design com dupla simulação (double-dummy). Cada participante tinha de tomar dois comprimidos e uma cápsula antes de cada uma das três refeições principais do dia (pequeno-almoço, almoço e jantar). Para garantir o cumprimento da recomendação posológica, os pacientes do grupo da gama de produtos L112 receberam de manhã comprimidos de placebo, o que significava uma dosagem de 2 x 2 comprimidos de tratamento. A perda de peso, em conjunto com a redução de 5 por cento (%) de peso corporal (5R), foi considerada uma variável principal. O índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal (WC) foram considerados variáveis secundárias.

Resultados

Verificou-se uma diferença significativa na perda de peso entre os dois grupos:

6,7 +/-3,14 quilogramas (kg) no grupo da gama de produto L112, comparativamente a 4,8 +/-2,24 kg no grupo de Orlistat (teste t p < 0,05). As reduções no IMC e WC também foram mais consistentes no tratamento com a gama de produtos L112 do que no tratamento com Orlistat (teste t p < 0,05). No número de indivíduos que atingiram 5R não se verificou uma diferença significativa (70% no grupo da gama de produtos L112 e 55% no grupo de Orlistat; qui-quadrado p > 0,05). A administração da gama de produtos L112 após uma restrição energética e um aumento da atividade física reduz o peso corporal, o IMC e o WC com mais eficácia do que o Orlistat. Apesar de ambos os grupos terem sido instruídos a seguir uma dieta de redução calórica juntamente com um aumento da atividade física, verificou-se em ambos os centros, apesar do elevado consumo de hidratos de carbono em Itália (centro 2), uma perda de peso adicional no grupo da gama de produtos L112 de 1,6 quilogramas (kg) comparativamente com o grupo do Orlistat (6,2 +/-3,46 versus 4,6 +/-2,36 kg).

Conclusões dos autores:

A alimentação tipicamente italiana é habitualmente rica em hidratos de carbono, enquanto os alemães têm tendência para o consumo de refeições com teor mais elevado de gordura. Isto leva a supor que a gama de produtos L112 limita a absorção tanto de gorduras como de hidratos de carbono, o que explicaria a redução de peso efetiva comparável nos participantes italianos.

Fonte:

Stoll et al.: Randomised, double-blind, clinical investigation to compare orlistat 60 milligram and a customised polyglucosamine, two treatment methods for the management of overweight and obesity. BMC Obesity (2017) 4:4. DOI 10.1186/s40608-016-0130-4.

Resumo:

Este estudo clínico de alta qualidade com uma duração de 12 semanas demonstrou que a administração da gama de produtos L112 de acordo com o esquema posológico das instruções de utilização reduz o peso corporal, IMC e WC de forma mais eficaz do que o medicamento aprovado Orlistat. As reduções de peso ou o sucesso na perda de peso (5R) alcançados com o controlo do tratamento situam-se no intervalo descrito como efeito previsto do medicamento, o que comprova a aptidão geral do design do estudo para a determinação dos efeitos clínicos. O estudo demonstrou um benefício clínico superior da gama de produtos L112 em relação à redução de peso. Os efeitos alcançados com a gama de produtos L112 no parâmetro R5 também tenderam a ser melhores, contudo, a diferença não foi estatisticamente significativa.

5.3 Dados clínicos provenientes de outras fontes**5.3.1 Estudo de Sanhueza et al. 2018****Descrição do estudo:**

Neste estudo aberto e não controlado, com 25 pacientes obesos (80% do sexo feminino, pré-diabéticos ou diabéticos tipo 2, metformina e terapêutica não farmacológica), a gama de produtos L112 foi utilizada durante 12 semanas em combinação com um plano de alimentação e atividade física individualizada e controlada. Foram excluídos doentes com: neoplasmas, doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais, doenças renais, alergias e patologias do foro psiquiátrico como bulimia e/ou anorexia. Os parâmetros antropométricos e nutricionais foram controlados quinzenalmente. Os valores laboratoriais foram obtidos no início e no final do tratamento. A análise estatística foi efetuada com SPSS mediante média, desvio padrão, mediana e percentil. O nível de significância foi determinado como $p < 0,05$.

Resultados

Os indivíduos alcançaram os seguintes resultados ao longo do estudo de 12 semanas: redução de peso de 93 ± 18 kg a 90 ± 19 kg, índice de massa corporal de 35 ± 6 kg/m² a 34 ± 6 kg/m², perímetro abdominal 109 ± 11 cm a 105 ± 11 cm e pressão arterial sistólica de 125 ± 12 mmHg a 117 ± 11 mmHg ($p < 0,05$). A glicemia em jejum diminuiu de 100 ± 40 mg/dl para 96 ± 33 mg/dl, a HbA1c de $7,8 \pm 1,1\%$ para $7,2 \pm 0,9\%$ e os triglicéridos de 151 ± 68 mg/dl para 126 ± 39 mg/dl ($p < 0,05$). O colesterol LDL alterou-se de $109 + 34$ mg/dl para $106 + 30$ mg/dl (NS).

Conclusões dos autores:

A utilização da gama de produtos L112 é uma opção segura e eficaz para o tratamento da obesidade em diabéticos e pré-diabéticos com uma duração de 12 semanas.

Fonte:

Sanhueza et al: Formoline L112® associated with non pharmacological therapy in the management of obesity in diabetic and prediabetic patients. Rev. Chil. Endo Diab. (2018) 11(3):91-96.

Resumo:

Este estudo aberto e não controlado apresenta apenas um baixo grau de evidência. Uma vez que se trata de um Investigator Initiated Trial (IIT) e a documentação do estudo não se encontra disponível ao fabricante, não existem dados disponíveis sobre a gestão da dieta e o controlo da alimentação dos indivíduos. Não obstante, com a utilização da gama de produtos L112 foi alcançado um sucesso clinicamente relevante na perda de peso.

5.4 Resumo geral da eficácia e segurança clínicas

A finalidade prevista da gama de produtos L112:

“Aglutinante lipídico

- para redução de peso
- para controlo de peso

com efeito concomitante de redução do colesterol LDL”

no grupo-alvo

“Adultos com um índice de massa corporal (IMC) igual e superior a 25.”

para a indicação

“Para o tratamento de excesso de peso e obesidade.”

é claramente demonstrada pelos dados clínicos identificados e avaliados. Neste grupo de doentes, a utilização dos produtos L112 conduz a um benefício clínico clinicamente relevante e claramente comprovável na redução de peso. O benefício clínico alcançado é da ordem de grandeza dos efeitos alcançados com medicamentos não sujeitos a receita médica. Isto deve-se a um mecanismo de ação puramente físico da poliglicosamina L112.

Os riscos associados à utilização dos produtos L112 passam quase na totalidade para segundo plano e limitam-se a possíveis distúrbios gastrointestinais ligeiros e transitórios, comparáveis a uma alimentação rica em fibras alimentares.

Este perfil de risco-benefício favorável faz com que os produtos L112 possam ser utilizados já na terapêutica base para excesso de peso e obesidade.

5.5 Vigilância clínica em curso ou planeada pós-comercialização

A segurança e eficácia da gama de produtos L112 foram demonstradas em estudos clínicos (5.2). Para determinar ativamente a segurança e as condições de utilização da gama de produtos L112 em regime de rotina, o feedback dos utilizadores foi obtido através de um inquérito on-line. Para tal, foram colocados anexos com códigos QR em caixas dobráveis de vários tamanhos de embalagem. Os códigos QR permitem o acesso a um questionário on-line com o qual, entre outros, são recolhidos dados sobre utilizadores, segurança e condições de utilização de forma anonimizada.

A fim de esclarecer adicionalmente o modo de ação, foi realizado um estudo mecanístico. O objetivo deste estudo prospetivo cruzado (cross-over), com dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo foi investigar a influência da gama de produtos L112 na absorção do colesterol proveniente da alimentação.

6. Possíveis alternativas diagnósticas ou terapêuticas

As recomendações das associações profissionais médicas e das sociedades científicas sobre as opções de tratamento atuais para o tratamento de excesso de peso e obesidade permitem extrair as seguintes opiniões consensuais: a terapêutica para controlo de peso compreende duas fases importantes: uma fase de redução de peso e uma fase de estabilização a longo prazo do peso corporal. Ambas são essenciais para o sucesso a longo prazo da terapêutica.

Na terapêutica de excesso de peso e obesidade existem duas categorias de tratamento fundamentais:

- tratamentos conservadores e não invasivos e
- tratamentos invasivos.

Os tratamentos invasivos apenas são uma opção de tratamento para pessoas com obesidade de classe III ou classe II com doenças significativas associadas à obesidade (diretriz 2014 da DGA, diretriz NICE 2016).

Diretriz 2014 da DAG: Berg A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Deutsche Adipositas-Gesellschaft. 2014

Diretriz NICE 2016: Obesity in adults: prevention and lifestyle weight management programmes. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2016

Tratamento conservador de excesso de peso e obesidade

Terapêutica base

A terapêutica base de todos os tratamentos de excesso de peso e obesidade é composta por uma modificação da alimentação, da atividade física e do comportamento. Neste contexto, as metanálises de Cochrane demonstram que já uma redução da ingestão de gordura sem medidas adicionais leva a um peso, IMC, perímetro abdominal e percentagem de gordura corporal ligeiramente mais baixos, e os participantes não apresentaram qualquer evidência de uma redução dos lípidos séricos, da pressão arterial ou da qualidade de vida. Isto sublinha a importância da redução da ingestão de gordura alimentar para a terapêutica de excesso de peso e obesidade. O conceito da gama de produtos L112 incide exatamente neste ponto (redução da absorção de lípidos da alimentação), o que explica a utilidade básica da opção de tratamento.

Metanálises de Cochrane:

Hooper L, et al. Effects of total fat intake on body weight. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 8: CD011834

Hooper L, et al. Effects of total fat intake on body fatness in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020; 6: CD013636

Opções de tratamento adjuvantes

Esta terapêutica base pode ser acompanhada por vários outros tratamentos conservadores, como terapêuticas de alimentação especiais, produtos acabados, suplementos alimentares, dispositivos médicos ou medicamentos. Para a prevenção da obesidade recomenda-se, por princípio, uma terapêutica base. Deve notar-se que, em geral, só devem ser utilizados tratamentos cuja eficácia e segurança tenham sido comprovadas em estudos clínicos. Devido à disponibilidade limitada de dados clínicos, não existem recomendações gerais das sociedades científicas para a utilização de suplementos alimentares e dispositivos médicos. Se estiverem disponíveis dados sobre dispositivos médicos relacionados com a eficácia e segurança do dispositivo médico, a sua utilização para a redução de peso em indivíduos com excesso de peso ou obesidade pode ser útil, de acordo com a opinião das sociedades científicas (diretriz 2014 da DAG).

Diretriz 2014 da DAG: Berg A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Deutsche Adipositas-Gesellschaft. 2014

Terapêutica farmacológica adjuvante versus gama de produtos L112

Ao avaliar as abordagens conservadoras consideradas, as opções farmacológicas só são consideradas para doentes obesos ou com excesso de peso com comorbidades relevantes, como complemento às medidas dietéticas e à atividade física (diretriz 2014 da DAG). Entre as abordagens conservadoras, a abordagem farmacológica é a que apresenta os riscos possivelmente mais elevados devido à ação farmacológica e aos efeitos secundários associados. Assim, segundo a opinião concordante das sociedades científicas (diretriz 2014 da DAG), esta abordagem não é útil em indivíduos com excesso de peso sem doenças associadas à obesidade. Esta recomendação só se torna inválida quando o perfil de segurança de uma terapêutica medicamentosa é comprovadamente muito baixo. Por consequência, em 2009, a substância ativa orlistato foi libertada da obrigação de prescrição em toda a Europa devido ao seu perfil de segurança favorável e encontra-se agora disponível para doentes com excesso de peso e

obesidade como terapêutica adjuvante, já durante a terapêutica base.

Uma vez que a gama de produtos L112 não produz uma ação farmacológica devido ao seu mecanismo de ação puramente físico e as interações com o corpo do doente estão limitadas exclusivamente ao trato gastrointestinal, são evitadas as desvantagens sistêmicas de uma terapêutica farmacológica adjuvante.

Diretriz 2014 da DAG: Berg A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Deutsche Adipositas-Gesellschaft. 2014

7. Perfil sugerido e formação dos utilizadores

A utilização dos produtos L112 é efetuada pelo consumidor final em contexto doméstico, ou seja, no dia a dia. Os produtos L112 são produtos de venda livre. A utilização é efetuada sem o envolvimento de profissionais de saúde e sem ser em ambiente clínico. As instruções de utilização contêm todas as indicações importantes para o utilizador.

8. Referência a quaisquer normas harmonizadas e especificações comuns aplicadas

A gama de produtos L112 está sujeita aos requisitos regulamentares da

- Diretiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de junho de 1993, relativa a dispositivos médicos, última alteração em 5 de setembro de 2007
- juntamente com a Diretiva 2007/47/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro de 2007, para a alteração das diretivas 90/385/CEE do Conselho relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes aos dispositivos médicos implantáveis ativos e 93/42/CEE relativa aos dispositivos médicos, bem como a Diretiva 98/8/CE relativa à comercialização de produtos biocidas
- REGULAMENTO (UE) 2017/745, de 5 de abril de 2017, relativo a dispositivos médicos
- Regulamento de execução (UE) 2017/2185, de 23 de novembro de 2017, relativo à lista de códigos e respetivos tipos de dispositivos, etc.
- Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinproduktrecht-Durchführungsgesetz - MPDG) Ausfertigungsdatum: 28-04-2020
- Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) in der Fassung vom 07.08.2002, zuletzt geändert 19.06.2020
- Verordnung zur Regelung der Abgabe von Medizinprodukten Medizinprodukte-Abgabeverordnung – MPAV vom 25. Juli 2014, zuletzt geändert 15.01.2021
- Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten – MPKPV vom 10. Mai 2010, zuletzt geändert 13.07.2020
- Verordnung über Medizinprodukte Medizinprodukte-Verordnung – MPV vom 20.12.2001, zuletzt geändert 27.09.2016
- Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV vom 21.08.2002, zuletzt geändert 29.11.2018
- Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV vom 24.06.2002, zuletzt geändert 28.04.2020
- Gebührenverordnung zum Medizinproduktegesetz und den zu seiner Ausführung ergangenen Rechtsverordnungen Medizinprodukte-Gebührenverordnung – BkostV-MPG vom 27.03.2002, zuletzt geändert am 19.05.2020
- DIN EN 1041:2013-12, Disponibilização de informação pelo fabricante de dispositivos médicos

- ISO 10993-1:2018-08, Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 1: Avaliação e ensaios no âmbito de um sistema de gestão de riscos.
- DIN EN ISO 13485:2016-08, Dispositivos médicos – Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos para fins regulamentares.
- DIN EN ISO 14155:2020-12, Investigação clínica de dispositivos médicos em seres humanos – Boa prática clínica
- DIN EN ISO 14971:2020-07, Dispositivos médicos – Gestão de risco em dispositivos médicos
- DIN EN ISO 15223-1:2017-04, Símbolos a serem utilizados em rótulos de dispositivos médicos, rotulagem e informação a ser fornecida
- DIN EN ISO 22442-1:2016-05, Dispositivos médicos que usam tecidos animais e seus derivados – Parte 1: Aplicação da gestão de riscos
- DIN EN ISO 22442-2:2016-05, Dispositivos médicos que usam tecidos animais e seus derivados – Parte 2: Controlos na procura, recolha e manuseio
- DIN EN ISO 22442-3:2008-03, Dispositivos médicos que usam tecidos animais e seus derivados – Parte 3: Validação da eliminação e/ou inativação do vírus e agentes da encefalopatia espongiforme transmissível (EET)
- DIN EN ISO 10993-2:2006: Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 2: Disposições sobre bem-estar animal
- DIN EN ISO 10993-5-2009: Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 5: Ensaio para avaliação da citotoxicidade in vitro
- DIN EN ISO 10993-9:2009-08: Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 9: Sistema para identificação e quantificação dos potenciais produtos de degradação
- DIN EN ISO 10993-10:2010-12: Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 10: Ensaio de irritação e sensibilidade cutânea
- DIN EN ISO 10993-17:2009-08: Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 17: Estabelecimento dos limites admissíveis para substâncias lixiviáveis
- DIN EN ISO 10993-18:2009-08: Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 18: Caracterização química dos materiais
- ISO/TR 10993-22:2017 (E): Avaliação biológica dos dispositivos médicos – Parte 22: Orientação relativa a nanomateriais
- Ph. Eur. 10.0/1774 Cloridrato de quitosano
- Ph. Eur. 10.0/0253 Ácido ascórbico
- Ph. Eur. 10.0/0460 Ácido tartárico
- Ph. Eur. 10.0/0434 Dióxido de silício coloidal
- Ph. Eur. 10.0/0316 Celulose microcristalina
- Ph. Eur. 10.0/0472 Carmelose sódica
- Ph. Eur. 10.0/0685 Povidona
- Ph. Eur. 10.0/0229 Estearato de magnésio
- Ph. Eur. 10.0/2.02.24.00 2.2.24 Espectroscopia de infravermelho
- Ph. Eur. 10.0/2.09.34.00 2.9.34 Densidade aparente e compactada de pós
- Ph. Eur. 10.0/2.09.12.00 2.9.12 Análise granulométrica por peneiração
- Ph. Eur. 10.0/2.09.38.00 2.9.38 Determinação da distribuição do tamanho das partículas por peneiração analítica
- Ph. Eur. 10.0/2.02.32.00 2.2.32 Dissipação por secante
- Monografia USP Quitosano
- USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS
- USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS_TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS

SSCP

09-06-2021

- USP <211> ARSENIC
- USP <281> RESIDUE ON IGNITION
- USP <616> BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS
- USP <731> LOSS ON DRYING
- USP <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING
- USP <852> ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY
- USP <911> VISCOSITY – CAPILLARY METHODS
- GB 14754-2010 National Food Safety Standard Food additive - Vitamin C (Ascorbic acid)
- GB 1886.42-2015 National food safety standard - Food additive - dl-Tartaric acid

9. Histórico de revisões

Número da revisão do resumo	Data	Alterações	Validação por organismo notificado
Versão 01	09.06.21	Criação 	<input checked="" type="checkbox"/> Sim Idioma: Alemão <input type="checkbox"/> Não

O resumo da segurança e do desempenho clínico para os doentes é apresentado abaixo:

Resumo da segurança e do desempenho clínico da gama de produtos L112

Número de revisão: 01
Data: 09-06-2021

Este resumo da segurança e do desempenho clínico destina-se a permitir o acesso público aos aspetos importantes da segurança e do desempenho clínico da gama de produtos L112. As informações abaixo listadas destinam-se a doentes ou leigos. Um resumo mais detalhado para especialistas consta da primeira parte deste documento.

O resumo não se destina ao aconselhamento para o tratamento de doenças e sintomas. Em caso de dúvidas relativas ao tratamento de doenças e sintomas ou relativas à utilização da gama de produtos L112, consulte o seu médico ou farmacêutico. Este resumo também não substitui as instruções de utilização que podem ser encontradas na caixa dobrável.

1. Identificação do produto e informações gerais

Nome comercial

As variantes da gama de produtos L112 podem ser comercializadas sob os seguintes nomes comerciais: formalina L112, formalina L112 EXTRA, Sterolsan.

Nome e endereço do fabricante

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Alemanha

UDI Base

426010333L112T4

Ano de emissão do primeiro certificado (CE) do produto

2001

2. Utilização prevista do produto

Finalidade prevista

Os produtos da gama de produtos L112 são aglutinantes lipídicos para redução de peso, para controlo de peso com efeito concomitante de redução do colesterol LDL.

Os produtos da gama de produto L112 reduzem a digestibilidade dos lípidos através de ligação física, resultando na redução da absorção de calorias. Deste modo, promovem a redução de peso, a manutenção da redução de peso e a redução do colesterol LDL.

Indicação e grupo-alvo

Para o tratamento de excesso de peso e obesidade

Os produtos da gama de produtos L112 destinam-se a adultos com um índice de massa corporal (IMC) superior a 25, em conjunto com uma alimentação de baixo teor calórico.

Recomendação de administração

2 comprimidos 2 x por dia.

Os comprimidos devem ser tomados sem mastigar com bastantes líquidos de baixo teor calórico (mín. 250 ml) de forma a garantir o transporte para o estômago. Uma vez que a gama de produtos L112 é composta por uma preparação rica em fibras alimentares, preste atenção a uma ingestão suficiente de líquidos de pelo menos 2 litros por dia.

Para controlo de peso, a dose pode ser reduzida para 2 comprimidos por dia.

Contraindicações

Os produtos da gama de produtos L112 não devem ser tomados:

- por pessoas com uma alergia conhecida a crustáceos ou a um dos componentes
- por pessoas com peso baixo (IMC < 18,5 kg/m²)
- por grávidas e durante a amamentação
- por pessoas com obstipação crónica, obstrução intestinal, etc., e
- no caso de utilização prolongada de medicamentos que reduzem a motilidade intestinal.

3. Descrição do dispositivo médico

Descrição do produto

A gama de produtos L112 é composta por comprimidos redondos, convexos, com um peso de 500 mg ou 750 mg. A percentagem dos componentes é semelhante em ambos os tamanhos, o que significa que o comprimido de 750 mg (formolina L112 EXTRA) contém mais 50% de fibra alimentar. Recomenda-se a variante maior para pessoas com mais de 75 kg.

Composição:

Fibra alimentar poliglicosamina L112 (73%): Especificação L112 de polímero β-1,4 de D-glicosamina e N-acetil-D-glicosamina presente no exoesqueleto de crustáceos

Excipientes: Ácido ascórbico, ácido tartárico, excipientes para comprimidos (celulose vegetal, croscarmelose sódica, estearato de magnésio vegetal, povidona, dióxido de silício)

Estes comprimidos são embalados em blísteres. Os blísteres são fornecidos juntamente com as instruções de utilização numa caixa dobrável.

Modo de ação

O componente principal dos produtos da gama de produtos L112 é a fibra alimentar ativa poliglicosamina L112. É de origem natural e, devido à sua elevada capacidade de ligação lipídica, consegue ligar grandes quantidades de lípidos (gorduras, ácidos gordos e colesterol) no sistema digestivo. Na presença da glicosamina L112, a absorção normalmente muito eficiente de gorduras no intestino delgado através da parede intestinal é visivelmente reduzida. A L112 influencia principalmente o excesso de peso, que é causado por uma alimentação rica em gorduras como carne, enchidos, manteiga, queijo, batatas fritas de pacote, nozes, bolos ou gelado. Outros componentes nutricionais como, por exemplo, açúcar, hidratos de carbono, proteína ou álcool não são ligados. Estas calorias devem ser reduzidas, visto que, caso contrário, estarão totalmente disponíveis ao organismo.

4. Riscos e advertências

Riscos e efeitos indesejáveis

Consulte o seu médico ou farmacêutico se verificar efeitos secundários relacionados com a utilização dos dispositivos médicos da gama de produtos L112, ou caso tenha dúvidas relativas a possíveis riscos. Este relatório não pode nem deve substituir o aconselhamento junto do seu médico ou farmacêutico.

Efeitos secundários:

A toma de produtos da gama de produtos L112 pode provocar uma alteração transitória da consistência das fezes. Em casos muito raros foram notificados problemas digestivos (obstipação, flatulência, inchaço abdominal), principalmente com a ingestão insuficiente de líquidos.

Em casos muito raros podem ocorrer reações alérgicas a um dos componentes ou no caso de uma alergia existente a ácaros do pó (os sintomas podem ser: erupção cutânea, edemas, prurido, náuseas, vômitos, diarreia).

No caso de ocorrência de efeitos secundários e interações, recomenda-se a descontinuação dos produtos da gama de produtos L112 e, se necessário, consultar um médico ou farmacêutico. Caso observe um agravamento do seu estado de saúde relacionado com a utilização de produtos da gama de produtos L112, notifique-o ao fabricante Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg e à autoridade competente Ministère de la Santé, Direction de la Santé, 20, rue de Bitbourg, L-1273, Luxembourg; meddevices.vigilance@ms.etat.lu.

Interações:

Devido à capacidade de ligação às gorduras dos produtos da gama de produtos L112, poderá ocorrer a ligação não só de gorduras alimentares como também de substâncias ativas lipossolúveis de medicamentos (p. ex., antiepiléticos, anticoagulantes, medicamentos hormonais, pílula anticoncepcional) ou de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K). A disponibilidade de substâncias ativas lipossolúveis (lipofílicas) pode ser reduzida. Neste caso, recomenda-se manter um intervalo de pelo menos quatro horas até à toma de produtos L112.

A toma da gama de produtos L112 não é recomendada com refeições ricas em vitaminas (saladas/ legumes) com gorduras de elevada qualidade, ou seja, ácidos gordos ómega 3 (salmão, etc.), uma vez que as vitaminas lipossolúveis e os ácidos gordos essenciais podem sofrer uma ligação parcial.

Advertências e precauções

Avisos:

Nos seguintes casos, os produtos da gama de produtos L112 devem ser tomados apenas após a consulta de um médico:

- toma prolongada de medicamentos
- doenças gastrointestinais graves e após cirurgias do trato gastrointestinal
- idosos (idade superior a 80 anos)

Manter fora do alcance das crianças.

Contém fibra alimentar de origem animal.

Precauções:

Os comprimidos devem ser tomados sem mastigar com bastantes líquidos de baixo teor calórico (mín. 250 ml) de forma a garantir o transporte para o estômago. Uma vez que a gama de produtos L112 é preparação rica em fibras alimentares, preste atenção a uma ingestão suficiente de líquidos de pelo menos 2 litros por dia.

Para assegurar a necessidade de ácidos gordos essenciais, bem como de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), recomenda-se tomar os produtos da gama de produtos L112 apenas a 2 das 3 refeições principais. Além disso, deve ingerir-se diariamente pelo menos uma refeição com gorduras de elevada qualidade, as quais fornecem ao organismo vitaminas lipossolúveis e ácidos gordos essenciais. A necessidade de vitaminas pode ser suplementada com um multivitamínico.

Aspetos de segurança relevantes adicionais

Até à data, existiu um caso de uma FSCA (Field Safety Corrective Action = ação corretiva de segurança):

Data: 07-08-2008

N.º de caso BfArM: 2977/08; Número de relatório NCA: DE-BfArM-2008-09-22-119

Ação de recolha devido a contaminação microbiana fora dos valores limite

Os lotes afetados foram recolhidos do mercado na sua totalidade e eliminados, tendo sido efetuada uma análise das causas. Foram implementadas medidas alargadas e adicionais para garantir a segurança microbiológica em todo o processo de produção. Foram implementados testes adicionais no processo de produção.

5. Dados clínicos para a documentação da segurança e eficácia

Estudos clínicos com a gama de produtos L112

A eficácia dos comprimidos da gama de produtos L112 foi investigada em vários estudos clínicos. As investigações eram controladas, o que significa que existia um grupo de controlo cujos participantes recebiam tratamento igual, exceto o produto em estudo. Além disso, foram sujeitas a dupla ocultação, o que significa que nem o participante nem o investigador sabiam quem recebia o dispositivo médico e quem recebia um produto de referência. Geralmente, o produto de referência é um dispositivo médico fictício sem substância ativa (placebo). Esta atribuição aos grupos é, igualmente, aleatorizada, portanto, aleatória.

Estudo a longo prazo durante 12 meses

Num estudo a longo prazo durante 12 meses, 50 participantes receberam L112 (2 comprimidos 2 x por dia) e 50 participantes receberam placebo. A todos os 100 participantes foi solicitada a redução da ingestão de calorias e o aumento da atividade física. Estas alterações no comportamento foram controladas de 3 em 3 meses. 49 participantes do grupo de L112 e 48 do grupo de placebo concluíram o estudo, três participantes (1 do grupo de L112 e 2 do grupo de placebo) interromperam o estudo. No prazo de um ano, os doentes com L112 perderam em média 12 kg (12,7%). No grupo de placebo perderam apenas 8 kg (8,4%). O perímetro abdominal diminuiu com L112 em aproximadamente 13 cm, no grupo de placebo em 10,2 cm. Estas diferenças foram estatisticamente significativas. Em ambos os grupos, a alteração mais acentuada ocorreu nos primeiros 6 meses. Além disso, certos valores sanguíneos, considerados fatores de risco para doenças cardiovasculares, desenvolveram-se de forma significativamente mais positiva com L112 do que no grupo de controlo. O colesterol LDL, que é considerado crítico, diminuiu 12,9% neste estudo com L112.

Este estudo clínico de alta qualidade e de longo prazo demonstra que a utilização da gama de produtos L112 provoca uma redução de peso estatisticamente significativa e clinicamente relevante quando utilizada em conformidade com as instruções de utilização. Os requisitos relacionados com o benefício clínico foram cumpridos: A percentagem de indivíduos que alcançaram uma redução de peso de 5% foi significativamente mais elevada no grupo de L112 do que no grupo de placebo; um número maior de

indivíduos atingiu este objetivo mais cedo. A utilização da gama de produtos L112 levou a uma perda de peso significativamente maior no grupo de L112 no final do estudo.

Este trabalho foi publicado: Cornelli et al.: Long-term treatment of overweight and obesity with polyglucosamine (PG L112): Randomized Study compared with placebo in subjects after caloric restriction. *Current developments in nutrition* (2017) 1: e000919. DOI: 10.3945/cdn.117.000919

Estudo a longo prazo durante 25 semanas

Para este estudo foram observados 107 participantes. Todos os participantes deviam seguir uma alimentação pobre em calorias e aumentar a atividade física. Os participantes no grupo L112 perderam significativamente 1,8 kg mais do que o grupo de controlo. A redução de peso foi de $5,8 \pm 4,09$ kg no grupo de L112, sendo de $4,0 \pm 2,94$ kg no grupo de placebo. Após 25 semanas, mais participantes no grupo de L112 conseguiram reduzir o seu peso corporal em 5% (64,1%) do que no grupo de placebo (42,6%).

Este estudo clínico de alta qualidade com a duração de 25 semanas demonstra que a utilização da gama de produtos L112 leva a uma redução de peso estatisticamente significativa e clinicamente relevante quando utilizada em conformidade com as instruções de utilização. O benefício adicional alcançado com a utilização da gama de produtos L112 levou a uma superioridade evidente na concretização de uma redução de peso de 5%, o que comprova o benefício clínico da utilização da gama de produtos L112 adicionalmente à terapêutica base.

Este trabalho foi publicado: Pokhis et al.: Efficacy of polyglucosamine for weight loss—confirmed in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *BMC Obesity* (2015) 2:25. DOI 10.1186/s40608-015-0053-5.

Comparação com Orlistat (60 mg)

Orlistat é um medicamento para o tratamento da obesidade. Reduz a absorção de gordura e, desse modo, a absorção de energia a partir do intestino através da inibição de enzimas de decomposição de gordura.

Neste estudo, 64 participantes receberam L112 (2 x 2 comprimidos) ou, no grupo de controlo, o medicamento de venda livre Orlistat na dosagem de 60 mg.

Os participantes foram tratados durante 12 semanas. Neste estudo clínico, todos os participantes também deveriam ingerir menos calorias e aumentar a atividade física. Foram observados 64 participantes em dois centros de estudo diferentes na Alemanha e em Itália. A diferença na redução de peso foi estatisticamente significativa: No grupo de L112, os participantes perderam $6,7 \pm 3,14$ kg, no grupo de Orlistat $4,8 \pm 3,14$ kg. O número de participantes que conseguiram reduzir o peso em 5% foi superior no grupo de L112 (70%) do que no grupo de Orlistat (55%). Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Este trabalho foi publicado: Stoll et al.: Randomised, double-blind, clinical investigation to compare orlistat 60 milligram and a customised polyglucosamine, two treatment methods for the management of overweight and obesity. *BMC Obesity* (2017) 4:4. DOI 10.1186/s40608-016-0130-4.

L112 juntamente com fórmula dietética

Neste estudo participaram 120 indivíduos com excesso de peso e obesidade. O estudo durou 12 semanas. Como mudança alimentar básica, todos os doentes ingeriam um substituto de refeição (fórmula dietética rica em proteínas) uma vez por dia. Além disso, os participantes tomavam 1 x 2 comprimidos de L112 ou de placebo. Ambos os grupos alcançaram uma visível redução de peso. No grupo de L112, os participantes perderam $-5,5 \pm 3,8$ kg, no grupo de placebo $-4,7 \pm 3,9$ kg. No grupo de L112, a redução

de peso foi 0,74 kg superior à do grupo de placebo. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. A administração adicional de L112 foi mais eficaz na redução dos valores da glicemia e de gordura no sangue do que a fórmula dietética por si só: HbA1c (um valor que regista a carga de glucose durante um período de tempo mais longo), colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos (TAG) reduziram significativamente mais no grupo de L112.

Este trabalho foi publicado: Willers et al.: The combination of a high-protein formula diet and polyglucosamine decreases body weight and parameters of glucose and lipid metabolism in overweight and obese men and women. European journal of food research and review (2012) 2(1): 29-45

Vigilância pós-comercialização

Para determinar ativamente a segurança e as condições de utilização da gama de produtos L112 em regime de rotina, obteve-se o feedback dos utilizadores através de um inquérito on-line. Para tal, foram colocados anexos com códigos QR em caixas dobráveis de vários tamanhos de embalagem. Os códigos QR permitem o acesso a um questionário on-line com o qual, entre outros, são recolhidos dados de utilizadores, segurança e condições de utilização de forma anonimizada.

A fim de esclarecer adicionalmente o modo de ação, é realizado um estudo do mecanismo de ação. Este estudo é controlado com placebo, aleatorizado, com dupla ocultação e cruzado (cross-over). Isto significa que os participantes recebem, consecutivamente, tanto o dispositivo médico da gama de produtos L112 como também placebo. Contudo, é atribuído aleatoriamente (de forma aleatorizada) se o participante recebe primeiro o dispositivo médico e depois o placebo ou vice-versa.

O objetivo do estudo é investigar a influência da gama de produtos L112 na absorção de colesterol da alimentação.

Resumo geral da eficácia e segurança clínicas

A finalidade prevista da gama de produtos L112:

“Aglutinante lipídico

- para redução de peso
- para controlo de peso

com efeito concomitante de redução do colesterol LDL”

no grupo-alvo

“Adultos com um índice de massa corporal (IMC) igual e superior a 25.”

para a indicação

“Para o tratamento de excesso de peso e obesidade.”

é claramente demonstrada pelos dados clínicos identificados e avaliados. Neste grupo de doentes, a utilização dos produtos L112 conduz a um benefício clínico clinicamente relevante e claramente comprovável na redução de peso. O benefício clínico alcançado é da ordem de grandeza dos efeitos alcançados com medicamentos não sujeitos a receita médica. Isto deve-se a um mecanismo de ação puramente físico da poliglicosamina L112.

Os riscos associados à utilização dos produtos L112 passam quase na totalidade para segundo plano e limitam-se a possíveis distúrbios gastrointestinais ligeiros e transitórios, comparáveis a uma alimentação rica em fibras alimentares.

Este perfil de risco-benefício favorável faz com que os produtos L112 possam ser utilizados já na terapêutica base para excesso de peso e obesidade.

6. Alternativas terapêuticas

Discuta os métodos de tratamento alternativos com o seu médico ou farmacêutico, que pode ter em conta a sua situação pessoal.

O tratamento para controlo de peso compreende duas fases importantes: uma fase de perda de peso e uma fase de estabilização a longo prazo do peso corporal. Ambas são importantes para o sucesso a longo prazo do tratamento.

No tratamento de excesso de peso e obesidade existem dois grupos de tratamento fundamentais:

- tratamentos conservadores e
- tratamentos invasivos.

Os tratamentos invasivos (intervenções endoscópicas como balão gástrico ou cirurgias para o tratamento de excesso de peso) são, segundo a diretriz da Deutschen Adipositas Gesellschaft, apenas recomendados a pessoas com obesidade de classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) ou classe II (IMC 35,0 – 39,9 kg/m²) com doenças importantes relacionadas com a obesidade.

Tratamento conservador de excesso de peso e obesidade

Terapêutica base

A terapêutica base de cada tratamento de excesso de peso e obesidade é composta por uma alteração da alimentação, da atividade física e do comportamento. As investigações, que compreendem vários estudos, demonstram que uma redução da ingestão de gorduras sem medidas adicionais leva a uma redução ligeira do peso, do IMC, do perímetro abdominal e da percentagem de gordura corporal. Isto sublinha a importância da redução da ingestão de gordura através dos alimentos para o tratamento de excesso de peso e obesidade. O conceito da gama de produtos L112 incide exatamente neste ponto.

Opções de tratamentos adjuvantes

Esta terapêutica base pode ser acompanhada por vários outros tratamentos conservadores, como terapêuticas de alimentação especiais, produtos acabados, suplementos alimentares, dispositivos médicos ou medicamentos. Para a prevenção da obesidade recomenda-se, em regra, uma terapêutica base. Deve notar-se que, em geral, só devem ser utilizados tratamentos cuja eficácia e segurança tenham sido comprovadas em estudos clínicos. Devido à disponibilidade limitada de dados clínicos, não existem recomendações gerais das sociedades científicas (p. ex., DAG Deutsche Adipositas Gesellschaft) para a utilização de suplementos alimentares e dispositivos médicos. Se estiverem disponíveis dados de dispositivos médicos relativamente à eficácia e segurança do dispositivo médico, a sua utilização para redução de peso em indivíduos com excesso de peso ou obesidade pode ser útil, de acordo com a opinião das sociedades científicas.

Terapêuticas adjuvantes com medicamentos

A diretriz da DAG considera um tratamento com medicamentos apenas em doentes obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) ou em doentes com excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²) com doenças concomitantes significativas, como complemento de medidas dietéticas e atividade física.

Entre as abordagens conservadoras, a abordagem que envolve a utilização de medicamentos é a que apresenta os riscos possivelmente mais elevados devido à ação farmacológica e aos efeitos secundários associados. Assim, segundo a opinião concordante das sociedades científicas (diretriz 2014 da DAG), esta abordagem não é útil em indivíduos com excesso de peso sem doenças associadas à obesidade. Esta recomendação só se torna inválida quando o perfil de segurança de uma terapêutica medicamentosa

é comprovadamente muito baixo. Por consequência, em 2009, a substância ativa orlistato foi libertada da obrigação de prescrição em toda a Europa devido ao seu perfil de segurança favorável e encontra-se agora disponível para doentes com excesso de peso e obesidade como terapêutica adjuvante, já durante a terapêutica base.

Uma vez que a gama de produtos L112 não produz uma ação farmacológica devido ao seu mecanismo de ação puramente físico e as interações com o corpo do doente estão limitadas exclusivamente ao trato gastrointestinal, são evitadas as desvantagens de uma terapêutica medicamentosa adjuvante, associadas ao modo de ação farmacológico.

7. Perfil sugerido e formação dos utilizadores

A utilização dos produtos L112 é efetuada pelo consumidor final em contexto doméstico, ou seja, no dia a dia. Os produtos L112 são produtos de venda livre. A utilização é efetuada sem o envolvimento de profissionais de saúde e sem ser em ambiente clínico. As instruções de utilização contêm todas as indicações importantes para o utilizador.