

# Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica dei prodotti della linea L112

## 1. Identificazione del prodotto e informazioni generali

### 1.1 Nome commerciale del prodotto

Le varianti della linea di prodotti L112 possono essere immesse sul mercato con i seguenti nomi commerciali: formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan.

### 1.2 Nome e indirizzo del fabbricante

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Germania

### 1.3 Single registration number (SRN) del fabbricante

DE-MF-000006199

### 1.4 UDI di base

426010333L112T4

### 1.5 Nomenclatura del dispositivo medico

Codice CND: G030699 Dispositivi per il trattamento non chirurgico dell'obesità – Altri

### 1.6 Classe di prodotto

Classe III

### 1.7 Anno di rilascio del primo certificato (CE) per il prodotto

2001

### 1.8 Rappresentante autorizzato se applicabile, nome e SRN

Non applicabile

### 1.9 Nome dell'organismo notificato e numero di identificazione dell'organismo notificato

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

## 2. Uso previsto del prodotto

### 2.1 Destinazione d'uso

I prodotti della linea L112 sono adsorbenti lipidici per la riduzione e il controllo del peso con effetto concomitante di riduzione del colesterolo LDL.

I prodotti della linea L112 riducono la digeribilità dei lipidi mediante legame fisico e limitano pertanto l'assorbimento delle calorie. In questo modo favoriscono la riduzione del peso, il mantenimento della perdita di peso e la riduzione del colesterolo LDL.

### 2.2 Indicazioni, gruppo di pazienti destinatari e assunzione raccomandata

Trattamento del sovrappeso e dell'obesità

I prodotti della linea L112 sono indicati per adulti con indice di massa corporea (IMC) superiore a 25 in associazione con una dieta ipocalorica.

Assunzione raccomandata:  
2 compresse 2 volte al giorno.

Assumere le compresse senza masticarle con abbondante liquido ipocalorico (min 250 ml) per far sì che arrivino nello stomaco. Poiché i prodotti della linea L112 sono preparati ricchi di fibre alimentari, è necessario assumere un'adeguata quantità di liquidi, pari ad almeno 2 litri al giorno.

Per il controllo del peso la dose può essere ridotta a 2 compresse al giorno.

### 2.3 Controindicazioni

I prodotti della linea L112 non devono essere assunti da:

- persone con allergia nota ai crostacei o a uno dei componenti
- persone sottopeso (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>)
- donne in gravidanza e durante l'allattamento
- persone con stitichezza cronica, occlusione intestinale ecc. e
- in caso d'uso a lungo termine di farmaci che riducono l'attività intestinale.

## 3. Descrizione del dispositivo medico

### 3.1 Descrizione del prodotto

I prodotti della linea L112 sono disponibili in compresse biconvesse di peso pari a 500mg o 750mg. La quantità percentuale dei componenti è identica per entrambe le dimensioni, per cui la compressa da 750 mg contiene il 50% in più di fibra alimentare attiva. La variante di dimensioni maggiore è consigliata per persone di peso superiore a 75 kg.

#### **Composizione:**

Fibra alimentare attiva poliglucosamina L112 (73%): specifica L112 del polimero β-1,4 da D-glucosamina e N-acetil-D-glucosamina dal carapace di crostacei

Eccipienti: acido ascorbico, acido tartarico, eccipienti per la fabbricazione di compresse (cellulosa vegetale, croscarmellosa sodica, magnesio stearato vegetale, povidone, silice colloidale)

Queste compresse sono confezionate in blister. I blister e le istruzioni per l'uso sono contenuti in una scatola pieghevole.

Il principale componente dei prodotti della linea L112 è la fibra alimentare attiva non digeribile poliglucosamina L112. La poliglucosamina L112 è di origine naturale e, per la sua elevata capacità di legare i grassi, è in grado di legare grandi quantità di lipidi (grassi, acidi grassi e colesterolo) nel tratto digestivo. In presenza di poliglucosamina L112, l'assorbimento dei grassi attraverso la parete intestinale, un processo normalmente molto efficiente che si svolge nell'intestino tenue, ha luogo in misura significativamente ridotta. L112 influenza soprattutto la condizione di sovrappeso dovuta a un'alimentazione ricca di grassi, quali carni grasse, salsicce, burro, formaggio, patate, frutta noci, torte o gelati. Non lega altri elementi nutrizionali, come ad esempio zucchero, carboidrati, proteine o alcol; l'apporto di queste calorie dovrebbe essere ridotto, altrimenti restano completamente a disposizione dell'organismo.

L'assunzione dei prodotti della linea L112 non è consigliata in concomitanza con pasti ricchi di vitamine (insalata/verdure) e oli preziosi o acidi grassi omega-3 (salmone ecc.) poiché è possibile un parziale legame alle vitamine liposolubili e agli acidi grassi essenziali.

### 3.2 Storia del prodotto

Il dispositivo medico L112 con la sua linea di prodotti è stato inizialmente immesso sul mercato nel 2001 come dispositivo medico marcato CE dall'azienda Biomedica Pharma-Products GmbH al termine di una valutazione della conformità effettuata dall'organismo notificato mdc medical device certification GmbH (CE 0483). Da allora la composizione qualitativa e quantitativa dei componenti rilevanti per l'efficacia della poliglucosamina L112, dell'acido ascorbico e dell'acido tartarico non è cambiata.

Nel 2003 il prodotto è stato riclassificato ed è stata completata una valutazione della conformità come prodotto di classe III.

Dal 2005 il fabbricante è l'azienda Certmedica International GmbH.

Quando nel 2012 è avvenuta la conversione del processo di fabbricazione con il passaggio alla compressione diretta, si è rinunciato unicamente all'uso di agenti di granulazione mentre la formulazione della compressa è rimasta invariata.

Nel 2017 la linea di prodotti è stata ampliata con una compressa dal peso totale pari a 750 mg, la cui composizione relativa è identica a quella della compressa biconvessa da 500 mg.

I prodotti della linea L112 vengono immessi sul mercato in diverse varianti (dimensioni delle confezioni, lingue nazionali, nomi commerciali, quantità di principio attivo). L'attività di distribuzione di Certmedica GmbH è incentrata in Germania e in Austria. Inoltre negli ultimi 19 anni sono state rifornite società di distribuzione locali in 51 Paesi. Per 30 Paesi al di fuori dell'ambito di applicazione della certificazione CE, le autorizzazioni nazionali sono state ottenute in conformità alle disposizioni autorizzative locali. Dal 2001 sono stati venduti diversi milioni di varianti della linea di prodotti L112, che sono risultati sicuri ed efficaci.

### 3.3 Descrizione degli accessori da usare con il prodotto

I dispositivi medici della linea L112 vengono utilizzati senza ulteriori accessori.

### 3.4 Descrizione di altri prodotti o apparecchi da usare in associazione con il prodotto

I dispositivi medici della linea L112 non vengono impiegati in associazione con altri prodotti o apparecchi.

## 4. Rischi e avvertenze

### 4.1 Rischi ed effetti indesiderati

#### Effetti collaterali

L'assunzione di prodotti della linea L112 può causare temporaneamente un cambiamento nella consistenza delle feci. In casi molto rari sono stati segnalati problemi digestivi (stitichezza, flatulenza, sensazione di pienezza), principalmente concomitanti a uno scarso apporto di liquidi.

Gli effetti collaterali nella sede d'azione – il tratto gastrointestinale – sono isolati e presentano decorso lieve, con frequenza inferiore a 1:10.000 per confezione venduta.

SSCP

09/06/2021

In casi molto rari possono verificarsi reazioni allergiche a uno dei componenti o in presenza di un'allergia agli acari della polvere domestica (possibili sintomi: eruzione cutanea, gonfiori, prurito, nausea, vomito, diarrea).

Gli effetti collaterali con sintomi di reazione allergica sono isolati e a decorso lieve, con frequenza inferiore a 1:10.000 per confezione venduta.

Considerando l'intero periodo di commercializzazione, per i prodotti della linea L112 non sono ancora note reazioni allergiche gravi, e ricerche nell'ambito della gestione dei rischi non hanno evidenziato alcuna relazione tra lo shock anafilattico e l'assunzione orale di chitosano.

In teoria una tale reazione è tuttavia ipotizzabile in persone con reazioni allergiche ai crostacei. Pertanto, i prodotti della linea L112 sono controindicati per le persone con ipersensibilità nota o reazioni allergiche ai crostacei o a uno degli altri componenti del prodotto.

Da un esame dei dati relativi alle segnalazioni emerge che dal 2010 non si sono verificati effetti collaterali soggetti a obbligo di notifica. Gli effetti collaterali più comuni sono disturbi gastrointestinali di intensità lieve e a carattere transitorio nonché reazioni di intolleranza. La frequenza di insorgenza è molto bassa, e questo sottolinea la sicurezza dell'impiego.

Negli studi condotti con i prodotti della linea L112, il trattamento di 529 persone non ha causato nessun effetto collaterale grave.

### **Interazioni**

A fronte della loro capacità di legare i grassi, i prodotti della linea L112 possono legare, oltre ai grassi alimentari, anche principi attivi farmaceutici liposolubili (ad es. antiepilettici, anticoagulanti, preparati ormonali, pillola contraccettiva) o vitamine liposolubili (A, D, E, K). La disponibilità di principi attivi liposolubili (lipofili) può risultare ridotta. In tal caso per l'assunzione dei prodotti L112 si consiglia di osservare un intervallo di almeno quattro ore.

L'assunzione dei prodotti della linea L112 non è consigliata in concomitanza con pasti ricchi di vitamine (insalata, verdure) e oli preziosi o acidi grassi omega-3 (salmone ecc.) poiché è possibile un parziale legame delle vitamine liposolubili e degli acidi grassi essenziali.

Non sono disponibili evidenze di interazioni farmacologiche con i prodotti L112. Due studi clinici condotti con i prodotti della linea L112 per valutare questa proprietà di diversi principi attivi rilevanti nella pratica clinica non hanno evidenziato alcun rischio rilevante. Tuttavia, al fine di ridurre al minimo il rischio di tali interazioni, si raccomanda di osservare un intervallo di almeno quattro ore tra l'uso dei prodotti della linea L112 e l'assunzione di altri medicinali.

Qualora emergessero effetti collaterali o interazioni, si consiglia di interrompere l'uso dei prodotti della linea L112 e, all'occorrenza, di consultare un medico o un farmacista. Se in associazione all'uso dei prodotti della linea L112 si nota un grave deterioramento delle condizioni di salute, occorre inviare una segnalazione al fabbricante Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg e all'autorità competente per i prodotti farmaceutici e i dispositivi medici, Swissmedic, Hallerstrasse 7, 3012 Berne, [materiovigilance@swissmedic.ch](mailto:materiovigilance@swissmedic.ch).

## 4.2 Avvertenze e precauzioni

### Avvertenze

Nei seguenti casi i prodotti della linea L112 devono essere assunti solo previo consulto del medico:

- assunzione di farmaci a lungo termine
- gravi malattie gastrointestinali e in seguito a interventi chirurgici al tratto gastrointestinale
- età molto avanzata (età superiore a 80 anni)

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Con fibra alimentare di origine animale.

### Precauzioni

Assumere le compresse senza masticarle con abbondante liquido ipocalorico (min 250 ml) per far sì che arrivino nello stomaco. Poiché i prodotti della linea L112 sono preparati ricchi di fibre alimentari, è necessario assumere un'adeguata quantità di liquidi, pari ad almeno 2 litri al giorno.

Per assicurare il fabbisogno di acidi grassi essenziali e vitamine liposolubili (A, D, E e K), è consigliata l'assunzione dei prodotti della linea L112 solo a 2 dei 3 pasti principali. Inoltre almeno un pasto al giorno deve includere oli preziosi, che forniscono all'organismo le vitamine liposolubili e gli acidi grassi essenziali. Il fabbisogno di vitamine può essere integrato anche con un preparato multivitaminico.

Il rischio che i prodotti della linea L112 possano compromettere l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E e K) può essere classificato come basso. Ciononostante si può consigliare ai pazienti l'uso di un preparato multivitaminico per garantire un adeguato apporto di vitamine, come è prassi con preparati di confronto che influenzano anch'essi l'assorbimento lipidico.

## 4.3 Altri aspetti rilevanti concernenti la sicurezza, incluso un riepilogo di tutte le misure (FSCA incl. FSN)

### FSCA:

07/08/2008

N. caso BfArM: 2977/08; NCA Report Nummer: DE-BfArM-2008-09-22-119

Richiamo dovuto a contaminazione microbica al di sopra del livello soglia

Tutti i lotti interessati sono stati richiamati e completamente distrutti ed è stata effettuata un'analisi delle cause. Sono state implementate misure aggiuntive e di più ampia portata per garantire la sicurezza microbiologica nell'intero processo di fabbricazione. Sono stati introdotti ulteriori controlli nel processo di fabbricazione.

### FSN:

no

## 5. Riepilogo della valutazione clinica e del follow-up clinico post-commercializzazione

### 5.1 Riepilogo dei dati clinici relativi a un prodotto equivalente, se applicabile

Non sono stati usati dati relativi ad altri prodotti ai fini della determinazione dell'efficacia.

## 5.2 Riepilogo dei dati clinici dei prodotti della serie L112

### 5.2.1 Studio di Cornelli et al. 2017

#### Descrizione dello studio

Cornelli et al. hanno presentato uno studio a lungo termine randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 100 partecipanti di entrambi i sessi con indice di massa corporea (in kg/m<sup>2</sup>) compreso tra >30 e <35 (Cornelli et al. 2017). Un gruppo di 50 partecipanti è stato trattato per 1 anno con prodotti della linea del dispositivo medico L112 secondo uno schema posologico di 2 compresse 2 volte al giorno, prima dei 2 pasti principali. Un gruppo di confronto ha ricevuto un placebo con schema posologico comparabile. I partecipanti sono stati istruiti a ridurre il loro apporto calorico del 10% e ad aumentare il livello di attività fisica di 9 ore di equivalente metabolico dell'attività a settimana. L'aderenza al regime alimentare è stata verificata ogni 3 mesi mediante un questionario settimanale [valutazione dell'assunzione di cibo (FIA)] sulla base di 25 diverse porzioni di cibo. Sono stati monitorati anche il peso corporeo (BW), il girovita (WC), la pressione arteriosa (BP), il glucosio, i lipidi e la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP). Lo studio è stato registrato in clinicaltrials.gov con il codice U1111292405 (OMS).

#### Risultati

Novantasette partecipanti hanno completato lo studio (49 nel gruppo L112, 48 nel gruppo PL). La diminuzione del BW nel gruppo L112 è stata di 12,1 kg (12,7%) rispetto a 8,0 kg (8,4%) nel gruppo PL ( $P < 0,05$ ). Anche la variazione del BW con i prodotti della linea L112 è stata più rapida ( $P < 0,05$ ), poiché la perdita di peso nei primi 6 mesi è stata di 8,9 kg rispetto ai 5,6 kg del gruppo placebo. Il calo è risultato meno significativo in entrambi i gruppi (3,2 kg per L112 e 2,4 kg per il placebo) nella seconda metà dell'esperimento (6-12 mesi). Tuttavia la diminuzione del BW nel gruppo L112 è risultata nuovamente significativa ( $P < 0,05$ , test di Tukey). Dopo 3 mesi solo il 17% (8 su 49) dei pazienti del gruppo placebo aveva raggiunto una riduzione del BW del 5% rispetto al 55% (27 su 49) del gruppo L112; questa differenza è risultata significativa ( $x^2 = 16,04$ ,  $P < 0,0001$ ). Dopo 6 mesi le percentuali erano rispettivamente del 67% e del 98% ( $x^2 = 16,43$ ,  $P < 0,0001$ ).

La riduzione dell'IMC è risultata simile alla riduzione del BW e significativa per entrambi i trattamenti ( $P < 0,05$ ). Nei primi 6 mesi la riduzione dell'IMC nel gruppo PG è risultata pari a 3, per poi rallentare e attestarsi a 4,3 dopo 12 mesi.

Il calo dell'IMC è stato significativamente più basso nel gruppo PL ( $P < 0,05$ ) ed è stato caratterizzato da una curva più piatta che ha raggiunto solo una diminuzione di 2,8 dopo 12 mesi. La variazione del WC è stata di 13,3 cm per il gruppo L112 e di 10,2 cm per il gruppo placebo ( $P < 0,05$ ). In entrambi i casi, il calo più rapido è stato registrato nei primi 6 mesi.

Va notato che la registrazione dettagliata dell'assunzione di cibo da parte dei partecipanti ha dimostrato che il grado di restrizione calorica in questo studio era basso rispetto ad altri studi clinici in cui i prodotti della linea L112 erano stati altresì oggetto d'esame.

Le variabili colesterolo totale (TC), colesterolo a bassa densità (LDL-C), colesterolo ad alta densità (HDL-C) e trigliceridi (TG) non erano considerate variabili primarie. Poiché l'efficacia del chitosano nella riduzione delle concentrazioni di colesterolo è nota e ben documentata (l'Autorità europea per la sicurezza alimentare EFSA ammette la promozione del chitosano per il controllo del colesterolo purché la dose giornaliera sia  $\geq 3$  g, indipendentemente dal tipo di chitosano), ciò non limita il valore dei risultati osservati. Benché il dosaggio di poliglucosamina in questo studio fosse notevolmente inferiore rispetto a questa raccomandazione EFSA e l'assunzione di colesterolo fosse probabilmente ridotta dalla dieta concomitante, nel gruppo L112 sono state osservate riduzioni significativamente più alte di TC, LDL-C e TG.

**Conclusione degli autori**

I prodotti della linea L112 sono risultati più efficaci del placebo nel ridurre i parametri di BW, WC, glucosio, BP, lipidi plasmatici e hs-CRP in soggetti moderatamente obesi sottoposti a una riduzione calorica del 10% e a un leggero aumento dell'attività fisica. Il monitoraggio del regime alimentare con un FIA si è rivelato efficace nell'agevolare l'aderenza alla 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

**Riepilogo**

Questo importante studio clinico a lungo termine dimostra che l'uso dei prodotti della linea L112 porta a una riduzione del peso statisticamente significativa e clinicamente rilevante quando questi prodotti vengono impiegati come specificato nelle istruzioni per l'uso. I requisiti in termini di beneficio clinico sono stati soddisfatti: La percentuale di soggetti che ha raggiunto una riduzione di peso pari al 5% è stata significativamente superiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo placebo; un maggior numero di soggetti ha raggiunto questo obiettivo anzitempo. A fine studio, l'uso dei prodotti della linea L112 ha determinato una perdita di peso notevolmente superiore nel gruppo di studio. È stata dimostrata anche la capacità dei prodotti della linea L112 di ridurre l'assunzione di colesterolo dall'alimentazione.

**5.2.2 Studio di Willers et al. 2012****Descrizione dello studio**

In questo studio di Willers (Willers et al. 2012) sono stati inclusi 120 soggetti in condizioni di sovrappeso e obesità. L'intervento fondamentale di modificazione delle abitudini alimentari dei pazienti consisteva nell'assunzione di un pasto sostitutivo proteico una volta al giorno. Inoltre la metà dei partecipanti (n=60) ha aggiunto due compresse dei prodotti della linea L112 (gruppo F+LA) una volta al giorno, mentre l'altra metà (n=60) ha ricevuto due compresse di placebo (gruppo F+P). Un'ulteriore limitazione o valutazione dell'apporto calorico dei partecipanti non era prevista e/o non è stata documentata. Le misurazioni per determinare la risposta all'intervento sono state effettuate alle settimane 0, 6 e 12.

**Risultati**

Entrambi i gruppi hanno conseguito una perdita di peso altamente significativa ( $P < 0,001$ ) (gruppo F+LA:  $-5,5 \pm 3,8$  kg vs gruppo F+P:  $-4,7 \pm 3,9$  kg, popolazione Full Analysis Set (FAS)). La riduzione di peso nel gruppo F+LA è risultata di 0,74 kg più alta rispetto al gruppo F+P, benché la differenza tra i due gruppi non si sia rivelata statisticamente significativa.

Il gruppo F+LA ha evidenziato una diminuzione significativa di HbA1c ( $P < 0,01$ ), colesterolo totale ( $P < 0,001$ ), colesterolo LDL ( $P = 0,002$ ) e triacilglicerolo ( $P = 0,001$ ), mentre il gruppo F+P non ha mostrato variazioni. Lo studio ha dimostrato che l'uso di un pasto sostitutivo da solo o in associazione con i prodotti della linea L112 (2° compresse una volta al giorno) ha contribuito efficacemente alla riduzione del peso in entrambi i casi. La somministrazione aggiuntiva dei prodotti della linea L112 è risultata più efficace nel ridurre i parametri della glicemia e dei lipidi rispetto al solo pasto sostitutivo.

**Conclusione degli autori**

Lo studio clinico dimostra che l'uso moderato di una strategia di sostituzione dei pasti nell'arco di dodici settimane ha portato a una perdita significativa di un peso corporeo clinicamente rilevante. La somministrazione aggiuntiva, a uno dei pasti della giornata, di compresse a base di poliglucosamina della linea L112 (2 compresse una volta al giorno) per adsorbire i lipidi ha portato a un'ulteriore lieve perdita di peso, benché non significativa, rispetto al placebo. Più rilevante della perdita di peso potrebbe essere il fatto che questo metodo di trattamento ha avuto effetti favorevoli sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi e ha determinato una significativa riduzione di 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

**Riepilogo**

Benché questo studio clinico non sia riuscito a dimostrare l'efficacia dei prodotti della linea L112 nel trattamento del sovrappeso, ciò non mette in discussione l'uso previsto del dispositivo medico poiché ai pazienti è stata somministrata solo la metà della quantità prevista dei prodotti della linea L112, come invece avviene per il trattamento del sovrappeso. Ciò nonostante, nel gruppo L112 è stata osservata una lieve riduzione del peso, benché non significativa, rispetto al gruppo placebo. Questo risultato dimostra che la destinazione d'uso richiesta come coadiuvante del controllo del peso è supportata da dati clinici.

**5.2.3 Studio di Pokhis et al. 2015****Descrizione dello studio:**

Pokhis et al. hanno usato un disegno randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in due centri di studio (Pokhis et al. 2015). I partecipanti hanno seguito un trattamento standard (ST), che consisteva nell'associazione di un'alimentazione ipocalorica ottenuta con un deficit calorico giornaliero (500 calorie), e un aumento dell'attività fisica quotidiana (7 MET-h/settimana). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento standard più placebo (ST + PL) o al trattamento standard più i prodotti della linea L112 (ST + PG). I partecipanti sono stati istruiti ad assumere 2 compresse 2 volte al giorno prima dei due pasti a più alto contenuto di grassi per un periodo di almeno 24 settimane. Il criterio target primario era rappresentato da peso corporeo, IMC, girovita e tempo necessario per conseguire una riduzione del peso corporeo del 5% (5R).

**Risultati**

Dei 115 pazienti inizialmente inclusi nello studio, sei non soddisfacevano i criteri di inclusione dell'IMC e due hanno partecipato solo alle visite di inclusione. Questi otto pazienti sono stati esclusi dalla popolazione Intention-to-Treat (ITT). La perdita di peso media conseguita in un periodo di 25 settimane nella popolazione ITT (N=107) è risultata di 5,8 +/- 4,09 kg nel gruppo ST + PG vs 4,0 +/- 2,94 kg nel gruppo ST + PL (pU = 0,023; pt = 0,010). Dopo 25 settimane, 34 partecipanti nel gruppo ST + PG (64,1%) hanno conseguito una riduzione del peso corporeo del 5% rispetto a soli 23 partecipanti nel gruppo ST + PL (42,6%) (ITT) (p di Fisher = 0,033). La perdita di peso conseguita con diete ipocaloriche si è dimostrata efficace. L'effetto aggiuntivo di PG in associazione al trattamento standard è in grado di conseguire una perdita di peso significativamente migliore rispetto al placebo. La validità esterna dei dati e dei risultati riportati è garantita dal fatto che il gruppo ST + PL ha evidenziato una perdita di peso paragonabile a quella di un intervento alimentare di livello 1, come descritto da esperti di associazioni di settore (Società tedesca dell'obesità (Deutsche Adipositas Gesellschaft) 2019).



**Conclusioni degli autori**

I partecipanti trattati con ST + PG hanno presentato una perdita di peso significativa pari a 1,8 kg in più rispetto ai controlli trattati con ST + PL.

**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.

**Riepilogo**

Questo importante studio clinico della durata di 25 settimane dimostra che l'uso dei prodotti della linea L112 porta a una riduzione del peso statisticamente significativa e clinicamente rilevante quando questi prodotti vengono impiegati come specificato nelle istruzioni per l'uso. Il beneficio aggiuntivo ottenuto con l'uso dei prodotti della linea L112 evidenzia una chiara superiorità nel conseguimento del criterio target di riduzione del peso del 5%. Ciò dimostra il beneficio clinico derivante dall'uso dei prodotti della linea L112 in aggiunta alla terapia di base.

**5.2.4 Studio di Stoll et al. 2017****Descrizione dello studio:**

Sessantaquattro soggetti in condizione di sovrappeso e obesità sono stati inclusi in uno studio in doppio cieco condotto presso due centri (Stoll et al. 2017). Un centro era sito in Germania [centro 1], l'altro in Italia [centro 2]. Ai soggetti (26 presso il centro 1 e 38 presso il centro 2) è stato raccomandato di osservare un deficit calorico di circa 2000 kilojoule/giorno e di aumentare l'attività fisica a 3 ore di equivalente metabolico (MET h) al giorno. In entrambi i centri, i soggetti sono stati randomizzati e trattati per un periodo di 12 settimane con i prodotti della linea L112 (2 compresse 2 volte al giorno) o orlistat (1 capsula 3 volte al giorno). Per mantenere il cieco per i pazienti e i medici, benché il prodotto in studio e il placebo avessero forme farmaceutiche differenti, è stato impiegato un disegno double-dummy. Ogni partecipante doveva assumere due compresse e una capsula prima di ciascuno dei tre pasti principali della giornata (colazione, pranzo, cena). Per garantire il rispetto della raccomandazione posologica, i pazienti del gruppo L112 hanno ricevuto le compresse di placebo al mattino, per cui la posologia è risultata di 2 compresse del prodotto in studio 2 volte al giorno. La perdita di peso, insieme alla riduzione del peso corporeo del 5% (5R), è stata considerata una variabile principale. L'indice di massa corporea (IMC) e il girovita (WC) erano variabili secondarie.

**Risultati**

Tra i due gruppi è emersa una differenza significativa nella perdita di peso: 6,7 +/- 3,14 chilogrammi (kg) nel gruppo L112 vs 4,8 +/- 2,24 kg nel gruppo orlistat (t-test p <0,05). Anche la riduzione di IMC e WC è risultata più coerente con la linea L112 rispetto al trattamento con orlistat (t-test p <0,05). Non sono emerse differenze significative nel numero di soggetti che hanno raggiunto la 5R (70% per L112 e 55% per il gruppo orlistat; chi-quadrato p >0,05). La somministrazione dei prodotti della linea L112 dopo la riduzione dell'apporto energetico e l'aumento dell'attività fisica determina una più efficace riduzione di peso corporeo, IMC e WC rispetto a orlistat. Sebbene entrambi i gruppi fossero stati istruiti a ridurre le calorie assunte con l'alimentazione ed aumentare l'attività fisica, in entrambi i centri e malgrado il più alto consumo di carboidrati in Italia (centro 2) è stata rilevata un'ulteriore riduzione del peso di 1,6 chilogrammi (kg) nel gruppo L112 rispetto al gruppo orlistat (6,2 +/- 3,46 vs 4,6 +/- 2,36 kg).

**Conclusioni degli autori**

L'alimentazione tipica italiana è generalmente ricca in carboidrati, mentre i tedeschi tendono a consumare pasti a più alto contenuto di grassi. Ciò induce a ritenere che la linea di prodotti L112 limiti sia l'assorbimento dei grassi che dei carboidrati, il che spiegherebbe l'effettiva riduzione di peso a livello comparabile nei partecipanti italiani.

**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.

**Riepilogo**

Questo importante studio clinico della durata di 12 settimane dimostra che la somministrazione dei prodotti della linea L112 secondo lo schema posologico indicato nelle istruzioni per l'uso riduce più efficacemente peso corporeo, IMC e WC rispetto al farmaco autorizzato orlistat. Le riduzioni di peso o i dimagrimenti conseguiti (5R) con il controllo del farmaco rientrano nell'intervallo d'effetto previsto descritto per il medicinale. Ciò dimostra che il disegno dello studio è fondamentalmente adatto a rilevare gli effetti clinici. Lo studio ha evidenziato un beneficio clinico superiore per i prodotti della linea L112 in termini di riduzione del peso. Anche per il parametro 5R gli effetti ottenuti con L112 sono risultati tendenzialmente migliori, ma la differenza non è stata statisticamente significativa.

**5.3 Dati clinici di altre fonti****5.3.1 Studio di Sanhueza et al. 2018****Descrizione dello studio:**

In questo studio in aperto, non controllato, con 25 pazienti obesi (di sesso femminile all'80%, con diabete di tipo 2 o prediabete, trattati con metformina e interventi non farmacologici), i prodotti della linea L112 sono stati usati per 12 settimane in associazione con un piano nutrizionale e attività fisica personalizzata e controllata. Sono stati esclusi i pazienti con: neoplasie, malattie cardiovascolari, disturbi gastrointestinali, malattie renali, allergie e patologie psichiatriche come bulimia e/o anoressia. I parametri antropometrici e nutrizionali sono stati controllati ogni 14 giorni. I valori di laboratorio sono stati rilevati all'inizio e alla fine del trattamento. L'analisi statistica è stata effettuata mediante SPSS su media, deviazione standard, mediana e percentile. Il livello di significatività è stato fissato a  $p < 0,05$ .

**Risultati**

Nel corso dello studio di 12 settimane, i soggetti hanno ottenuto i seguenti risultati: riduzione del peso da  $93 \pm 18$  a  $90 \pm 19$  kg, indice di massa corporea da  $35 \pm 6$  a  $34 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, girovita da  $109 \pm 11$  a  $105 \pm 11$  cm e pressione arteriosa sistolica da  $125 \pm 12$  a  $117 \pm 11$  mmHg ( $p < 0,05$ ). La glicemia a digiuno è scesa da  $100 \pm 40$  a  $96 \pm 33$  mg/dl, la HbA1c da  $7,8 \pm 1,1$  a  $7,2 \pm 0,9\%$  e i trigliceridi sono diminuiti da  $151 \pm 68$  a  $126 \pm 39$  mg/dl ( $p < 0,05$ ). Il colesterolo LDL è passato da  $109 \pm 34$  a  $106 \pm 30$  mg/dl (NS).

**Conclusione degli autori**

L'uso dei prodotti della linea L112 è un'opzione sicura ed efficace per il trattamento dell'obesità in pazienti con diabete e prediabete per un trattamento della durata di 12 settimane.

**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.

**Riepilogo**

Questo studio in aperto e non controllato presenta solo un basso grado di evidenza. Trattandosi di un Investigator-Initiated Trial (IIT) e poiché la documentazione dello studio non è nella disponibilità del fabbricante, non sono disponibili dati sulle indicazioni dietetiche e sul controllo dell'alimentazione dei soggetti. Tuttavia con l'uso dei prodotti della linea L112 è stato conseguito un dimagrimento clinicamente rilevante.

**5.4 Riepilogo complessivo della sicurezza e dell'efficacia clinica**

La destinazione d'uso richiesta per i prodotti della linea L112:

«Adsorbente lipidico

- per la riduzione del peso
- per il controllo del peso

con effetto concomitante di riduzione del colesterolo LDL»

nel gruppo di pazienti destinatari

«Adulti con indice di massa corporea (IMC) pari o superiore a 25.»

per l'indicazione

«Trattamento del sovrappeso e dell'obesità»

è chiaramente dimostrata dai dati clinici identificati e valutati. Per questo gruppo di pazienti l'uso dei prodotti L112 apporta un beneficio clinicamente rilevante e inequivocabilmente documentabile per la riduzione del peso. Il beneficio clinico conseguito è nell'ordine di grandezza degli effetti ottenuti con farmaci non soggetti a prescrizione e si raggiunge mediante il principio d'azione prettamente fisico della poliglucosamina L112.

Quindi i rischi associati all'uso dei prodotti L112 si collocano quasi completamente in secondo piano e si limitano a potenziali compromissioni del tratto gastrointestinale, di grado lieve e a carattere transitorio, comparabili a quelli di un'alimentazione ricca di fibre alimentari.

Grazie a questo profilo di rischio-beneficio favorevole, i prodotti L112 possono essere usati già durante la terapia di base del sovrappeso e dell'obesità.

**5.5 Follow-up clinico in corso o previsto dopo la commercializzazione**

La sicurezza e l'efficacia dei prodotti della linea L112 sono state dimostrate nell'ambito di studi clinici (5.2). Per determinare attivamente la sicurezza e le condizioni di assunzione dei prodotti della linea L112 in condizioni d'uso quotidiano si raccoglie il feedback degli utilizzatori mediante compilazione di un sondaggio online. A questo scopo, nelle scatole pieghevoli di diverse dimensioni sono state inserite delle schedine con codici QR. Scansionando i codici QR si accede a un questionario online che raccoglie in forma anonimizzata i dati degli utilizzatori nonché dati sulla sicurezza e sulle condizioni d'assunzione.

È in corso di svolgimento uno studio meccanicistico teso a chiarire ulteriormente il meccanismo d'azione. Questo studio prospettico in cross-over, randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco si propone di indagare l'effetto dei prodotti della linea L112 sull'assorbimento del colesterolo assunto con l'alimentazione.

## 6. Possibili alternative diagnostiche o terapeutiche

Dalle raccomandazioni delle associazioni professionali e delle società mediche specializzate in relazione alle opzioni terapeutiche correnti per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità è possibile ricavare le seguenti opinioni di consenso. La terapia per il controllo del peso consta di due fasi essenziali: una fase di riduzione del peso e una fase di stabilizzazione a lungo termine del peso corporeo. Entrambe sono essenziali per la riuscita a lungo termine della terapia.

La terapia del sovrappeso e dell'obesità si compone di due categorie di trattamento fondamentali:

- trattamenti conservativi non invasivi e
- trattamenti invasivi.

I trattamenti invasivi sono un'opzione di trattamento solo per le persone con obesità di classe III o di classe II affette da patologie significative dovute all'obesità (Linea guida 2014 della Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG - Società tedesca dell'obesità), Linea guida del NICE 2016).

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

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

### Trattamento conservativo del sovrappeso e dell'obesità

#### Terapia di base

La terapia di base di qualunque trattamento del sovrappeso e dell'obesità consiste in una modificazione a livello di alimentazione, attività fisica e comportamento. Dalle meta-analisi Cochrane si evince che già una riduzione dell'assunzione di grassi senza ulteriori interventi porta a una leggera riduzione del peso, dell'IMC, del girovita e della percentuale di grasso corporeo, mentre i partecipanti non hanno mostrato evidenze di alterazione dei lipidi sierici, della pressione arteriosa o della qualità di vita. Ciò sottolinea quanto sia importante, per la terapia del sovrappeso e dell'obesità, ridurre l'apporto alimentare di grassi. Il principio alla base della linea di prodotti L112 riprende esattamente questo punto (riduzione dell'assunzione dei lipidi con l'alimentazione), il che spiega la fondatezza di base dell'opzione di trattamento.

Meta-analisi 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

#### Opzioni terapeutiche adiuvanti

Questa terapia di base può essere accompagnata da vari altri trattamenti conservativi, quali terapie nutrizionali speciali, prodotti pronti per il consumo, integratori alimentari, dispositivi medici o medicinali. Per la prevenzione dell'obesità è generalmente raccomandata una terapia di base. Va osservato che generalmente si dovrebbero impiegare solo trattamenti la cui efficacia e sicurezza siano state dimostrate nell'ambito di studi clinici. Per quanto riguarda l'uso di integratori alimentari e di dispositivi medici, essendo i dati clinici limitati, non sono disponibili raccomandazioni generali da parte delle associazioni professionali. Qualora per un dispositivo medico siano disponibili dati sull'efficacia e sulla sicurezza, le associazioni professionali ne considerano opportuno l'uso per la riduzione del peso in persone in condizioni di sovrappeso o obesità (Linea guida 2014 della DAG).

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

### Terapia adiuvante farmacologica vs prodotti della linea L112

Nella valutazione degli approcci conservativi, le opzioni farmacologiche vengono prese in considerazione solo per i pazienti in condizioni di sovrappeso o obesità con comorbidità rilevanti come complemento a interventi alimentari e all'esercizio fisico (Linea guida 2014 della DAG). Tra gli approcci conservativi, l'approccio farmacologico è quello che presenta i rischi potenzialmente più elevati a causa dell'azione farmacologica e degli effetti collaterali associati. Pertanto, all'unanimità le associazioni professionali non ritengono opportuno questo approccio per soggetti in sovrappeso che non presentano patologie correlate all'obesità (Linea guida 2014 della DAG). Questa raccomandazione non si applica solo nel caso in cui per una terapia farmacologica sia stato dimostrato un profilo di sicurezza molto basso. Ad esempio, poiché il principio attivo orlistat aveva presentato un profilo di sicurezza favorevole, nel 2009 è stata eliminata l'obbligatorietà della sua prescrizione in tutta Europa ed ora può essere usato già nella terapia di base del sovrappeso e dell'obesità come terapia adiuvante.

Poiché, a fronte del suo principio d'azione prettamente fisico, la linea di prodotti L112 non esplica un'azione farmacologica e le interazioni con l'organismo del paziente si limitano esclusivamente al tratto gastrointestinale, si evitano gli svantaggi sistemici di una terapia farmacologica adiuvante.

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

## 7. Profilo proposto e formazione degli utilizzatori

I prodotti L112 vengono usati dal consumatore finale in ambito domestico o nella vita quotidiana. Sono liberamente disponibili in commercio. Il loro impiego non prevede il coinvolgimento di personale medico specializzato né un contesto clinico. Le istruzioni per l'uso contengono tutte le informazioni importanti per l'utilizzatore.

## 8. Riferimento a tutte le norme armonizzate applicate e specifiche di certificazione (CS)

La linea di prodotti L112 è soggetta ai requisiti regolatori di:

- Direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici, modificata da ultimo il 05/09/2007
- c.d. Direttiva 2007/47/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 settembre 2007, che modifica la Direttiva 90/385/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, la Direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici e la Direttiva 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi
- REGOLAMENTO (UE) 2017/745 del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici
- Regolamento di esecuzione (UE) 2017/2185, del 23 novembre 2017, relativo all'elenco dei codici e delle corrispondenti tipologie di dispositivi ecc.
- Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz – MPDG) Ausfertigungsdatum: 2020-04-28
- 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, Informazioni fornite dal fabbricante di dispositivi medici
- ISO 10993-1:2018-08, Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 1: Valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio
- DIN EN ISO 13485:2016-08, Dispositivi medici – Sistemi di gestione per la qualità – Requisiti per scopi regolamentari
- DIN EN ISO 14155:2020-12, Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani – Buona pratica clinica
- DIN EN ISO 14971:2020-07, Dispositivi medici – Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici
- DIN EN ISO 15223-1:2017-04, Simboli da utilizzare nelle etichette del dispositivo medico, nell'etichettatura e nelle informazioni che devono essere fornite
- DIN EN ISO 22442-1:2016-05, Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati – Parte 1: Applicazione della gestione del rischio
- DIN EN ISO 22442-2:2016-05, Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati – Parte 2: Controlli sull'origine, sulla raccolta e sul trattamento
- DIN EN ISO 22442-3:2008-03, Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati – Parte 3: Convalida dell'eliminazione e/o inattivazione di virus e agenti di encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE)
- DIN EN ISO 10993-2:2006: Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 2: Requisiti per la protezione degli animali
- DIN EN ISO 10993-5-2009: Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 5: Prove per la citotossicità in vitro
- DIN EN ISO 10993-9:2009-08: Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 9: Struttura per l'identificazione e la quantificazione dei prodotti potenziali di degradazione
- DIN EN ISO 10993-10:2010-12: Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 10: Prove di irritazione e sensibilizzazione cutanea
- DIN EN ISO 10993-17:2009-08: Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 17: Definizione dei limiti ammissibili per le sostanze rilasciabili
- DIN EN ISO 10993-18:2009-08: Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 18: Caratterizzazione chimica dei materiali dei dispositivi medici
- ISO/TR 10993-22:2017 (E): Valutazione biologica dei dispositivi medici – Parte 22: Guidance on nanomaterials (Guida ai nanomateriali, trad. non disponibile in italiano)
- Ph. Eur. 10.0/1774 Chitosano cloridrato
- Ph. Eur. 10.0/0253 Acido ascorbico
- Ph. Eur. 10.0/0460 Acido tartarico
- Ph. Eur. 10.0/0434 Silice colloidale anidra
- Ph. Eur. 10.0/0316 Cellulosa microcristallina
- Ph. Eur. 10.0/0472 Carmellosa sodica

- Ph. Eur. 10.0/0685 Povidone
- Ph. Eur. 10.0/0229 Magnesio stearato
- Ph. Eur. 10.0/2.02.24.00 2.2.24 Spettroscopia IR
- Ph. Eur. 10.0/2.09.34.00 2.9.34 Densità d'insieme (bulk density) e densità da compattazione (tapped density) delle polveri
- Ph. Eur. 10.0/2.09.12.00 2.9.12 Classificazione granulometrica delle polveri mediante setacciatura
- Ph. Eur. 10.0/2.09.38.00 2.9.38 Distribuzione delle dimensioni delle particelle mediante setacciatura analitica
- Ph. Eur. 10.0/2.02.32.00 2.2.32 Perdita all'essiccamento
- USP Monografia sul chitosano
- USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS
- USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS\_TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS
- 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. Riepilogo delle modifiche

N. revisione della Sintesi	Data	Modifiche	Convalida da parte dell'organismo
Versione 01		Redazione	<input type="radio"/> Sì Lingua: Italiano <input type="radio"/> No

Di seguito è riportata la sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica per i pazienti:

# Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica dei prodotti della linea L112

N. revisione: 01  
Data: 09/06/2021

Questa sintesi sulla sicurezza e sulla prestazione clinica intende offrire pubblico accesso a informazioni sugli aspetti essenziali della sicurezza e della prestazione clinica della linea di prodotti L112. Le informazioni riportate di seguito sono destinate ai pazienti o agli utilizzatori profani. Una sintesi dettagliata per professionisti/specialisti è riportata nella prima parte di questo documento.

La sintesi non sostituisce l'attività di consulenza per il trattamento di malattie e disturbi. Per eventuali domande relative al trattamento delle malattie e dei disturbi o all'uso dei prodotti della linea L112 si invita a contattare il proprio medico o farmacista. Questa sintesi non sostituisce neppure le istruzioni per l'uso presenti in ogni scatola pieghevole.

## 1. Identificazione del prodotto e informazioni generali

### **Nome commerciale**

Le varianti della linea di prodotti L112 possono essere immesse sul mercato con i seguenti nomi commerciali: formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan.

### **Nome e indirizzo del fabbricante**

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Germania

### **UDI di base**

426010333L112T4

### **Anno di rilascio del primo certificato (CE) per il prodotto**

2001

## 2. Uso previsto del prodotto

### **Destinazione d'uso**

I prodotti della linea L112 sono adsorbenti lipidici per la riduzione e il controllo del peso con effetto concomitante di riduzione del colesterolo LDL.

I prodotti della linea L112 riducono la digeribilità dei lipidi mediante legame fisico e limitano pertanto l'assorbimento delle calorie. In questo modo favoriscono la riduzione del peso, il mantenimento della perdita di peso e la riduzione del colesterolo LDL.

### **Indicazione e gruppo di destinatari**

Trattamento del sovrappeso e dell'obesità

I prodotti della linea L112 sono indicati per adulti con indice di massa corporea (IMC) superiore a 25 in associazione con una dieta ipocalorica.



**Assunzione raccomandata**

2 compresse 2 volte al giorno.

Assumere le compresse senza masticarle con abbondante liquido ipocalorico (min 250 ml) per far sì che arrivino nello stomaco. Poiché i prodotti della linea L112 sono preparati ricchi di fibre alimentari, è necessario assumere un'adeguata quantità di liquidi, pari ad almeno 2 litri al giorno.

Per il controllo del peso la dose può essere ridotta a 2 compresse al giorno.

**Controindicazioni**

I prodotti della linea L112 non devono essere assunti da:

- persone con allergia nota ai crostacei o a uno dei componenti
- persone sottopeso (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>)
- donne in gravidanza e durante l'allattamento
- persone con stitichezza cronica, occlusione intestinale ecc. e
- in caso d'uso a lungo termine di farmaci che riducono l'attività intestinale.

**3. Descrizione del dispositivo medico****Descrizione del prodotto**

I prodotti della linea L112 comprendono compresse rotonde, convesse verso l'esterno, di peso pari a 500 mg o 750 mg. Entrambe le dimensioni presentano la stessa quantità percentuale di componenti, per cui la compressa da 750 mg (formoline L112 EXTRA) contiene il 50% in più di fibra alimentare attiva. La variante di dimensioni maggiore è consigliata per persone di peso superiore a 75 kg.

**Composizione:**

Fibra alimentare attiva poliglucosamina L112 (73%): specifica L112 del polimero  $\beta$ -1,4 da D-glucosamina e N-acetil-D-glucosamina dal carapace di crostacei

Eccipienti: acido ascorbico, acido tartarico, eccipienti per la fabbricazione di compresse (cellulosa vegetale, croscarmellosa sodica, magnesio stearato vegetale, povidone, silice colloidale)

Queste compresse sono confezionate in blister. I blister e le istruzioni per l'uso sono contenuti in una scatola pieghevole.

**Modalità d'azione**

Il principale componente dei prodotti della linea L112 è la fibra alimentare attiva non digeribile poliglucosamina L112. La poliglucosamina L112 è di origine naturale e, per la sua elevata capacità di legare i grassi, è in grado di legare grandi quantità di lipidi (grassi, acidi grassi e colesterolo) nel tratto digestivo. In presenza di poliglucosamina L112, l'assorbimento dei grassi attraverso la parete intestinale, un processo normalmente molto efficiente che si svolge nell'intestino tenue, ha luogo in misura significativamente ridotta. L112 influenza soprattutto la condizione di sovrappeso dovuta a un'alimentazione ricca di grassi, quali carni grasse, salsicce, burro, formaggio, patatine, frutta noci, torte o gelati. Non lega altri elementi nutrizionali, come ad esempio zucchero, carboidrati, proteine o alcol; l'apporto di queste calorie dovrebbe essere ridotto, altrimenti restano completamente a disposizione dell'organismo.

## **4. Rischi e avvertenze**

### **Rischi ed effetti indesiderati**

Se il paziente pensa di aver sviluppato effetti collaterali associati all'uso dei dispositivi medici della linea L112 o se è preoccupato per i potenziali rischi, deve rivolgersi al proprio medico o farmacista. Questa sintesi non può e non deve sostituire la consulenza del medico o del farmacista.

### **Effetti collaterali**

L'assunzione di prodotti della linea L112 può causare temporaneamente un cambiamento nella consistenza delle feci. In casi molto rari sono stati segnalati problemi digestivi (stitichezza, flatulenza, sensazione di pienezza), principalmente concomitanti a uno scarso apporto di liquidi.

In casi molto rari possono verificarsi reazioni allergiche a uno dei componenti o in presenza di un'allergia agli acari della polvere domestica (possibili sintomi: eruzione cutanea, gonfiori, prurito, nausea, vomito, diarrea).

Qualora emergessero effetti collaterali o interazioni, si consiglia di interrompere l'uso dei prodotti della linea L112 e, all'occorrenza, di consultare un medico o un farmacista. Se in associazione all'uso dei prodotti della linea L112 si nota un grave deterioramento delle proprie condizioni di salute, occorre inviare una segnalazione al fabbricante Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg e all'autorità competente, l'Istituto federale per i prodotti farmaceutici e i dispositivi medici: Swissmedic, Hallerstrasse 7, 3012 Berne, [materiovigilance@swissmedic.ch](mailto:materiovigilance@swissmedic.ch).

### **Interazioni**

A fronte della loro capacità di legare i grassi, i prodotti della linea L112 possono legare, oltre ai grassi alimentari, anche principi attivi farmaceutici liposolubili (ad es. antiepilettici, anticoagulanti, preparati ormonali, pillola contraccettiva) o vitamine liposolubili (A, D, E, K). La disponibilità di principi attivi liposolubili (lipofili) può risultare ridotta. In tal caso per l'assunzione dei prodotti L112 si consiglia di osservare un intervallo di almeno quattro ore.

L'assunzione dei prodotti della linea L112 non è consigliata in concomitanza con pasti ricchi di vitamine (insalata, verdure) e oli preziosi o acidi grassi omega-3 (salmone ecc.) poiché è possibile un parziale legame delle vitamine liposolubili e degli acidi grassi essenziali.

### **Avvertenze e precauzioni**

#### **Avvertenze**

Nei seguenti casi i prodotti della linea L112 devono essere assunti solo previo consulto del medico:

- assunzione di farmaci a lungo termine
- gravi malattie gastrointestinali e in seguito a interventi chirurgici al tratto gastrointestinale
- età molto avanzata (età superiore a 80 anni)

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Con fibra alimentare di origine animale.

**Precauzioni**

Assumere le compresse senza masticarle con abbondante liquido ipocalorico (min 250 ml) per far sì che arrivino nello stomaco. Poiché i prodotti della linea L112 sono preparati ricchi di fibre alimentari, è necessario assumere un'adeguata quantità di liquidi, pari ad almeno 2 litri al giorno. Per assicurare il fabbisogno di acidi grassi essenziali e vitamine liposolubili (A, D, E e K), è consigliata l'assunzione dei prodotti della linea L112 solo a 2 dei 3 pasti principali. Inoltre almeno un pasto al giorno deve includere oli preziosi, che forniscono all'organismo le vitamine liposolubili e gli acidi grassi essenziali. Il fabbisogno di vitamine può essere integrato anche con un preparato multivitaminico.

**Ulteriori importanti aspetti riguardanti la sicurezza**

Ad oggi si registra un caso di FSCA (Field Safety Corrective Action = misura di sicurezza sul campo): Data: 2008-08-07

N. caso BfArM: 2977/08; NCA Report Nummer: DE-BfArM-2008-09-22-119

Richiamo dovuto a contaminazione microbica al di sopra del livello soglia

Tutti i lotti interessati sono stati richiamati e completamente distrutti ed è stata effettuata un'analisi delle cause. Sono state implementate misure aggiuntive e di più ampia portata per garantire la sicurezza microbiologica nell'intero processo di fabbricazione. Sono stati introdotti ulteriori controlli nel processo di fabbricazione.

**5. Dati clinici a supporto della sicurezza e dell'efficacia****Studi clinici sulla linea di prodotti L112**

L'efficacia delle compresse della linea di prodotti L112 è stata valutata in diversi studi clinici controllati, ovvero con un gruppo di confronto formato da partecipanti che hanno ricevuto lo stesso trattamento, tranne il prodotto oggetto dello studio. Questi studi erano anche in doppio cieco, ovvero né il partecipante né l'esaminatore sapevano chi tra i partecipanti assumesse il dispositivo medico e chi il prodotto di confronto. Il prodotto di confronto era generalmente un dispositivo medico fittizio, cioè non contenente alcun principio attivo (placebo). L'assegnazione ai gruppi era poi randomizzata, ossia casuale.

**Studio a lungo termine di 12 mesi**

In uno studio a lungo termine della durata di 12 mesi, 50 partecipanti hanno ricevuto L112 (2 compresse 2 volte al giorno) e 50 partecipanti hanno ricevuto placebo. A tutti i 100 partecipanti era stato chiesto di ridurre l'apporto calorico e di fare più movimento. Queste modificazioni comportamentali venivano esaminate ogni 3 mesi. Hanno completato lo studio 49 partecipanti del gruppo L112 e 48 del gruppo placebo, tre partecipanti (1 del gruppo L112 e 2 del gruppo placebo) si sono ritirati. Nell'arco di un anno, i pazienti trattati con L112 hanno perso mediamente più di 12 kg (12,7%) vs solo 8 kg (8,4%) nel gruppo placebo. Il girovita è diminuito di circa 13 cm con L112 e di 10,2 cm nel gruppo placebo. Queste differenze sono risultate statisticamente significative. In entrambi i gruppi, la variazione più significativa è stata conseguita nei primi 6 mesi. Inoltre con L112 alcuni valori del sangue considerati fattori di rischio per le malattie cardiovascolari hanno mostrato un andamento significativamente migliore rispetto al gruppo di controllo. Con L112 il colesterolo LDL, che è considerato un parametro critico, è diminuito del 12,9% nel corso dello studio.

Questo importante studio clinico a lungo termine dimostra che l'uso dei prodotti della linea L112 porta a una riduzione del peso statisticamente significativa e clinicamente rilevante quando questi prodotti vengono impiegati come specificato nelle istruzioni per l'uso. I requisiti in termini di beneficio clinico sono stati soddisfatti: La percentuale di soggetti che ha raggiunto una riduzione di peso pari al 5% è stata significativamente superiore nel gruppo trattato con L112 rispetto al gruppo placebo; un maggior numero di soggetti ha raggiunto questo obiettivo anzitempo. A fine studio l'uso dei prodotti della linea L112 ha portato a una perdita di peso notevolmente superiore nel gruppo L112.

Lavoro pubblicato: 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

### **Studio a lungo termine di 25 settimane**

In questo studio sono stati esaminati 107 partecipanti: tutti dovevano seguire un regime a basso contenuto calorico e fare più movimento. I partecipanti del gruppo L112 hanno registrato una riduzione di peso significativa, pari a 1,8 kg in più rispetto a quella conseguita dal gruppo di confronto. La riduzione del peso è stata di  $5,8 \pm 4,09$  kg nel gruppo L112 vs  $4,0 \pm 2,94$  kg nel gruppo placebo. Dopo 25 settimane, un maggior numero di partecipanti nel gruppo L112 è riuscito a conseguire una riduzione del 5% (64,1%) rispetto al gruppo placebo (42,6%).

Questo importante studio clinico della durata di 25 settimane dimostra che l'uso dei prodotti della linea L112 porta a una riduzione del peso statisticamente significativa e clinicamente rilevante quando questi prodotti vengono impiegati come specificato nelle istruzioni per l'uso. Il beneficio aggiuntivo ottenuto con l'uso dei prodotti della linea L112 evidenzia una chiara superiorità nel conseguimento di una perdita di peso del 5%. Ciò dimostra il beneficio clinico derivante dall'uso dei prodotti della linea L112 in aggiunta alla terapia di base.

Lavoro pubblicato: 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.

### **Confronto con orlistat (60 mg)**

Orlistat è un medicinale per il trattamento dell'obesità: riduce l'assorbimento dei grassi e, di conseguenza, l'assorbimento di energia dall'intestino inibendo gli enzimi che scompongono i grassi.

In questo studio, i 64 partecipanti hanno ricevuto L112 (2 compresse 2 volte al giorno) o, nel gruppo di controllo, il farmaco di vendita libera orlistat, al dosaggio di 60 mg.

I partecipanti sono stati trattati per 12 settimane. Anche in questo studio clinico tutti i partecipanti dovevano ridurre le calorie assunte con l'alimentazione e fare più movimento. I 64 partecipanti sono stati seguiti presso due diversi centri di studio in Germania e in Italia. La differenza nella riduzione del peso è stata statisticamente significativa: nel gruppo L112, i partecipanti hanno perso  $6,7 \pm 3,14$  kg, nel gruppo orlistat  $4,8 \pm 3,14$  kg. Il numero di partecipanti che hanno conseguito una riduzione del peso del 5% è leggermente superiore (70%) nel gruppo L112 rispetto al gruppo orlistat (55%). Questa differenza non è tuttavia risultata statisticamente significativa.

Lavoro pubblicato: 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 insieme a pasti sostitutivi**

A questo studio hanno preso parte 120 partecipanti in condizioni di sovrappeso o obesità. Lo studio è durato 12 settimane. Come intervento fondamentale di modificazione delle abitudini alimentari, tutti i pazienti assumevano un pasto sostitutivo iperproteico una volta al giorno. Inoltre assumevano 2 compresse di L112 1 volta al giorno o placebo. Entrambi i gruppi hanno conseguito una significativa perdita di peso: nel gruppo L112,  $-5,5 \pm 3,8$  kg, nel gruppo placebo  $-4,7 \pm 3,9$  kg. Nel gruppo L112, la perdita di peso è risultata superiore di 0,74 kg rispetto al gruppo placebo. Questa differenza non è tuttavia risultata statisticamente significativa. La somministrazione aggiuntiva di L112 è risultata più efficace nel ridurre i valori della glicemia e dei lipidi nel sangue rispetto al solo pasto sostitutivo: il gruppo L112 ha mostrato una riduzione significativamente più marcata della HbA1c (un valore che rileva il carico di glucosio su un lungo periodo di tempo), del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei grassi nel sangue (TAG).

Lavoro pubblicato: 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

### **Osservazioni in corso post-commercializzazione**

Per determinare attivamente la sicurezza e le condizioni di assunzione dei prodotti della linea L112 in condizioni d'uso quotidiano si raccoglie il feedback degli utilizzatori mediante compilazione di un sondaggio online. A questo scopo, nelle scatole pieghevoli di diverse dimensioni sono state inserite delle schedine con codici QR. Scansionando i codici QR si accede a un questionario online che raccoglie in forma anonimizzata i dati degli utilizzatori nonché dati sulla sicurezza e sulle condizioni d'assunzione.

È in corso di svolgimento uno studio meccanicistico teso a chiarire ulteriormente il meccanismo d'azione. Si tratta di uno studio in cross-over con disegno randomizzato, controllato da placebo e in doppio cieco. Ciò significa che i partecipanti ricevono consecutivamente sia il dispositivo medico della linea L112 che il placebo. Tuttavia l'assegnazione a ricevere prima il dispositivo medico o il placebo e viceversa avviene in modalità casuale (randomizzazione).

Scopo di questo studio è indagare l'effetto dei prodotti della linea L112 sull'assunzione di colesterolo con l'alimentazione.

### **Riepilogo complessivo della sicurezza e dell'efficacia clinica**

La destinazione d'uso richiesta per i prodotti della linea L112:

«Adsorbente lipidico

- per la riduzione del peso
- per il controllo del peso

con effetto concomitante di riduzione del colesterolo LDL»

nel gruppo di pazienti destinatari

«Adulti con indice di massa corporea (IMC) pari o superiore a 25.»

per l'indicazione

«Trattamento del sovrappeso e dell'obesità»

è chiaramente dimostrata dai dati clinici identificati e valutati. Per questo gruppo di pazienti l'uso dei prodotti L112 apporta un beneficio clinicamente rilevante e inequivocabilmente documentabile per la riduzione del peso. Il beneficio clinico conseguito è nell'ordine di grandezza degli effetti ottenuti con farmaci non soggetti a prescrizione e si raggiunge mediante il principio d'azione prettamente fisico della poliglucosamina L112.

Quindi i rischi associati all'uso dei prodotti L112 si collocano quasi completamente in secondo piano e si limitano a potenziali compromissioni del tratto gastrointestinale, di grado lieve e a carattere transitorio, comparabili a quelli di un'alimentazione ricca di fibre alimentari.

Grazie a questo profilo di rischio-beneficio favorevole, i prodotti L112 possono essere usati già durante la terapia di base del sovrappeso e dell'obesità.

## **6. Alternative terapeutiche**

Si invita a concordare metodi di trattamento alternativi con un medico o un farmacista che possa esaminare la situazione personale del paziente.

Il trattamento per il controllo del peso consta di due fasi essenziali: una fase di perdita del peso e una fase di stabilizzazione a lungo termine del peso corporeo. Entrambe sono importanti per il successo della terapia a lungo termine.

La terapia del sovrappeso e dell'obesità si compone di due gruppi fondamentali di trattamento:

- trattamenti conservativi e
- trattamenti invasivi.

La linea guida della Società tedesca dell'obesità raccomanda i trattamenti invasivi (procedure endoscopiche come il palloncino gastrico o gli interventi chirurgici per il trattamento del sovrappeso) solo per le persone con obesità di classe III (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) o di classe II (IMC 35,0–39,9 kg/m<sup>2</sup>) con malattie importanti dovute all'obesità.

### **Trattamento conservativo del sovrappeso e dell'obesità**

#### **Terapia di base**

La terapia di base di qualunque trattamento del sovrappeso e dell'obesità consiste in una modificazione a livello di alimentazione, attività fisica e comportamento. Le rassegne di vari studi dimostrano che già una riduzione dell'assunzione dei grassi senza ulteriori interventi determina una lieve riduzione del peso, dell'IMC, del girovita e della percentuale di grasso corporeo. Ciò sottolinea quanto sia importante, per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità, ridurre l'apporto di grassi con l'alimentazione. Il principio alla base della linea di prodotti L112 riprende esattamente questo punto.

#### **Opzioni terapeutiche coadiuvanti**

Questa terapia di base può essere accompagnata da vari altri trattamenti conservativi, quali terapie nutrizionali speciali, prodotti pronti per il consumo, integratori alimentari, dispositivi medici o medicinali. Per la prevenzione dell'obesità è generalmente raccomandata una terapia di base. Va osservato che generalmente si dovrebbero impiegare solo trattamenti la cui efficacia e sicurezza siano state dimostrate nell'ambito di studi clinici. Per quanto riguarda l'uso di integratori alimentari e di dispositivi medici, essendo i dati clinici limitati, non sono disponibili raccomandazioni generali da parte delle associazioni professionali (ad es. Società tedesca dell'obesità, DAG). Qualora per un dispositivo medico siano disponibili dati sull'efficacia e sulla sicurezza, le associazioni professionali ne considerano opportuno l'uso per la riduzione del peso in persone in condizioni di sovrappeso o obesità.

#### **Terapie farmacologiche coadiuvanti**

La linea guida della DAG prevede un trattamento con farmaci solo per i pazienti obesi (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) o per i pazienti in sovrappeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) con importanti comorbidità quale integrazione di interventi nutrizionali e dell'attività fisica.

Tra gli approcci conservativi, l'approccio basato sull'uso di farmaci è quello che presenta i rischi potenzialmente più elevati a causa dell'azione farmacologica e degli effetti collaterali associati. Pertanto, all'unanimità le associazioni professionali non ritengono opportuno questo approccio per soggetti in sovrappeso che non presentano patologie correlate all'obesità (Linea guida 2014 della DAG). Questa raccomandazione non si applica solo nel caso in cui per una terapia farmacologica sia stato dimostrato un profilo di sicurezza molto basso. Ad esempio, poiché il principio attivo orlistat aveva presentato un profilo di sicurezza favorevole, nel 2009 è stata eliminata l'obbligatorietà della sua prescrizione in tutta Europa ed ora può essere usato già nella terapia di base del sovrappeso e dell'obesità come terapia adiuvante.

Poiché, a fronte del suo principio d'azione prettamente fisico, la linea di prodotti L112 non esplica un'azione farmacologica e le interazioni con l'organismo del paziente si limitano esclusivamente al tratto

gastrointestinale, si evitano gli svantaggi associati a una modalità d'azione farmacologica di una terapia farmacologica adiuvante.

## **7. Profilo proposto e formazione degli utilizzatori**

I prodotti L112 vengono usati dal consumatore finale in ambito domestico o nella vita quotidiana. Sono liberamente disponibili in commercio. Il loro impiego non prevede il coinvolgimento di personale medico specializzato né un contesto clinico. Le istruzioni per l'uso contengono tutte le informazioni importanti per l'utilizzatore.