

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

Numero di riferimento per l'SSCP del fabbricante: L112_310_V3

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, 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 Descrizione

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

Non applicabile

1.9 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 e gruppo destinatario

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/m²)
- 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 500 mg o 750 mg. 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 (magnesio stearato vegetale, cellulosa vegetale, solfato di sodio, diossido di silicio)

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, 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.

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 Riferimento a varianti precedenti

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.

Per entrambe le versioni (compressa biconvessa da 500 mg; compressa biconvessa da 750 mg) è stata completata con successo una procedura di valutazione della conformità secondo il Regolamento (UE) 2017/745 relativamente alla documentazione tecnica nell'ottobre 2021 e relativamente alla gestione della qualità nel febbraio 2022.

Nel frattempo, per entrambi i dosaggi è stata sviluppata una versione con formulazione leggermente modificata delle sostanze ausiliarie. Le sostanze ausiliarie per la fabbricazione di compresse croscarmellosa sodica e povidone non vengono più utilizzate; ora si utilizza solfato di sodio. La composizione riportata al paragrafo 3.1 descrive la formulazione modificata.

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 20 anni sono state rifornite società di distribuzione locali in 31 Paesi.

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.

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.

Gli effetti collaterali più comuni sono disturbi gastrointestinali lievi e transitori e reazioni di intolleranza.

Nella tabella seguente è riportata la frequenza degli effetti collaterali segnalati in relazione alle confezioni immesse sul mercato.

Tabella 1 Effetti collaterali associati a prodotti L112

Effetti collaterali (codice IMDRF*)	Giorno della segnalazione + 12 mesi precedenti (N) - 2022	N – 12 mesi (N2)	N2 – 12 mesi (N3)	N3 – 12 mesi (N4)
		2021	2020	2019
disturbi gastrointestinali (E10)	0,0045 %	0,0034 %	0,0032 %	0,0015 %
reazione allergica (E04)	0,0011 %	0,0012 %	0,0012 %	0,0021 %
stato di salute generale (E23)	0,0004 %	0,0008 %	0,0014 %	0,0004 %
altro (E24)	0 %	0,0001 %	0 %	0 %

*IMDRF = International Medical Device Regulators Forum pubblica codici per segni clinici, sintomi e condizioni per la classificazione degli eventi osservati con dispositivi medici.

Gli effetti collaterali segnalati riguardano rari casi isolati. Non è evidente alcun accumulo né alcuna tendenza. Gli effetti collaterali segnalati sono stati lievi e reversibili.

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.

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:

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.

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

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

5.2 Riepilogo dei dati clinici ottenuti dalle analisi effettuate

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/m²) 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 ($\chi^2 = 16,04$, $P < 0,0001$). Dopo 6 mesi le percentuali erano rispettivamente del 67% e del 98% ($\chi^2 = 16,43$, $P < 0,0001$).

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 ≥ 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.

5.2.5 Studio di Belcaro et al 2020

Descrizione dello studio:

Sono stati selezionati 58 soggetti sovrappeso con $IMC >26 < 30$, di cui 45 sono stati inclusi nello studio: 34 uomini e 11 donne di età compresa tra 40 e 50 anni. Nel periodo iniziale di run-in di 4 settimane, i soggetti sono stati randomizzati a due gruppi di 23 e 22 soggetti ciascuno. Entrambi i gruppi hanno seguito un identico protocollo di gestione standard (SM), comprendente consigli per l'alimentazione, l'esercizio fisico quotidiano, la riduzione del sale (NaCl) e dei lipidi/grassi nella dieta, l'aumento del consumo di frutta e verdura e uno stile di vita più sano, comprendente esercizio fisico regolare e gestione dello stress. È stata proposta una passeggiata a tempo sostenuto di almeno un'ora/giorno. Non sono state imposte altre restrizioni.

Al primo periodo ha fatto subito seguito un secondo periodo di 4 settimane, nel quale i soggetti sono stati assegnati al gruppo poliglucosamina A (PGA = legacy device della linea di prodotti L112 (750mg)) o al gruppo poliglucosamina B (PGB = formula con nuova formulazione delle sostanze ausiliarie (750mg) Per le differenze cfr. 3.2) e hanno ricevuto le relative formulazioni di poliglucosamina in aggiunta al programma SM. Le due formulazioni di poliglucosamina sono state somministrate con la stessa posologia di 4 compresse da 750 mg (2 x 2) prima dei pasti principali, per una dose giornaliera totale di 3 g (equivalenti a 2,4 g di biopolimero L112).

Ogni settimana è stata valutata l'assunzione di cibo (FIA) dei componenti principali della dieta, tra cui l'assunzione di vitamina A, vitamina C e vitamina E.

Le variabili principali dell'analisi sono state peso corporeo (BW), stress ossidativo (OS) e massa grassa (FM %; FM kg). Circonferenza addominale (AC), lipidi, livelli di glucosio e livelli di hs-CRP sono state variabili ausiliarie. Sono state considerate anche le alterazioni delle feci.

Risultati:

Nel periodo di run-in si è osservata una riduzione significativa della maggior parte delle variabili. Nel successivo periodo di trattamento di quattro settimane, le riduzioni di BW, AC, OS e FM sono state simili per entrambe le formulazioni e statisticamente significative ($p < 0,05$ ANOVA). La FM si è ridotta significativamente del 7% circa con PGA e PGB. Anche i livelli di lipidi e hs-CRP si sono ridotti in misura significativa. I risultati FIA sono stati molto simili nei due gruppi per quanto riguarda le variabili principali dell'assunzione di cibo, mentre le alterazioni delle feci sono state inconsistenti nei due gruppi di trattamento. A parte qualche caso di meteorismo, della durata di un solo giorno e clinicamente non rilevanti, non si sono osservati effetti collaterali. Le due formulazioni possono essere considerate equivalenti.

Trattandosi di uno studio attivo controllato, la validità del design dello studio è stata valutata tramite il confronto con i risultati di studi clinici condotti con il legacy device della linea L112 alla dose di 500 mg. La riduzione del BW è stata inizialmente abbastanza costante in entrambi i periodi dello studio (periodo di run-in e periodo di controllo), e in parte riconducibile alla dieta (riduzione dell'apporto di sale e bevande zuccherate, aumento del consumo di frutta e verdura) e alla modifica dello stile di vita. Per quanto riguarda la somministrazione di PGA e PGB, nonostante la brevissima durata del trattamento si è ottenuta una riduzione più costante del BW rispetto a studi precedenti. La riduzione del BW è stata di circa 1,6 kg nel periodo di run-in per entrambi i gruppi. Durante il trattamento con la linea di prodotti L112, la riduzione del peso è stata pari a 3,5 e 3,7 kg (rispettivamente con PGA e PGB), il che indica la presenza di un effetto additivo tra SM e PG che ha apparentemente raddoppiato l'effetto della dieta.

Conclusione degli autori:

Con le due formulazioni PGA e PGB si sono osservate riduzioni pressoché analoghe di BW, OS e FM. Anche la concentrazione di hs-CRP si è ridotta, il che depone per un certo effetto antinfiammatorio. Non sono stati segnalati effetti collaterali o alterazioni delle feci, tranne qualche caso di meteorismo transitorio clinicamente non rilevante.

Riepilogo:

L'obiettivo dello studio di Belcaro (Belcaro et al. 2020) è stato quello di dimostrare l'equivalenza clinica della formula con nuova formulazione di sostanze ausiliarie della linea L112 con quella del legacy device della linea L112. Per rilevare con la massima precisione possibile eventuali differenze nell'efficacia, è stata inclusa una popolazione molto omogenea di soggetti grazie a molteplici criteri di esclusione. Nonostante la durata relativamente breve dello studio, pari a 4 settimane, con la linea L112 si è ottenuta una riduzione del peso corporeo nettamente più marcata rispetto al legacy device compresse biconvesse (500 mg) della linea L112. L'assenza del controllo con placebo non limita la significatività di questo risultato. Poiché l'uso della linea L112 è stato preceduto da un periodo di run-in di 4 settimane, con modifiche identiche della dieta e dello stile di vita, che sono state controllate e documentate, si è potuto valutare l'effetto aggiuntivo ottenuto con l'uso della linea L112 anche senza controllo con placebo. Nel periodo di utilizzo della linea L112, i soggetti hanno perso rispettivamente 3,5 e 3,7 kg in 4 settimane, mentre la riduzione del peso nel periodo di run-in di 4 settimane è stata di solo 1,6 kg in entrambi i gruppi. Tuttavia, il livello di evidenza dello studio è limitato dalla mancanza di una stima delle dimensioni del campione, dall'assenza di endpoint primari e dalla breve durata dello studio.

5.2.6 Studio di Cornelli (Cornelli et al. 2022)**Descrizione dello studio:**

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con 150 pazienti sovrappeso e obesi, è stato condotto in un centro di studio. Entrambi i gruppi hanno ricevuto una consulenza personale e istruzioni scritte per una terapia nutrizionale con 3 pasti bilanciati, che coprivano il 100% del dispendio energetico all'inizio della dieta (EEB). Il calcolo è stato eseguito con l'equazione di Harris-Benedict (tramite software CASIMET), in modo che il 30% circa del valore energetico derivasse da grassi, il 60% da carboidrati e il 15% da proteine (con un minimo di 0,8 g di proteine per un peso ideale) con un contenuto di sodio controllato, in base ai principi della dieta mediterranea. Come trattamento dello studio, è stata somministrata la linea L112 con una posologia di 4 compresse da 750 mg (2 x 2) prima dei pasti principali, per una dose giornaliera totale di 3 g (equivalenti a 2,4 g di biopolimero L112). I dati sono stati raccolti all'inizio, dopo 45 giorni e dopo 90 giorni. Lo studio è stato registrato in clinicaltrials.gov con il codice NCT04375696.

Risultati:

Dei 150 soggetti inclusi, 119 hanno terminato lo studio (58 nel gruppo della linea L112, 61 nel gruppo placebo). Questa percentuale relativamente elevata di drop-out rispetto allo studio a lungo termine di Cornelli et al. è stata verosimilmente riconducibile all'epidemia da COVID-19. Da un lato, i pazienti con infezione da COVID-19 sono stati esclusi dallo studio. Inoltre, è presumibile che alcuni partecipanti

abbiano rinunciato a presentarsi alla necessaria visita di follow-up in una struttura sanitaria; questi casi sono stati documentati come drop-out senza motivo. Tuttavia, sia alla valutazione intention to treat (ITT) che alla valutazione per protocollo (PP), si è riscontrata una riduzione del peso nettamente superiore rispetto al gruppo placebo. Benché tale effetto sia stato simile nella valutazione intention to treat (ITT) (placebo: -1,08 kg; verum: -3,76 kg) e nella valutazione per protocollo (PP) (placebo: -1,12 kg; verum: 3,71 kg), è stato statisticamente significativo soltanto nella valutazione per protocollo. La causa della mancata significatività statistica nella valutazione ITT potrebbe essere stata la percentuale elevata di drop-out (placebo: 14; verum: 17). Complessivamente, la riduzione del peso osservata in questo studio è stata leggermente inferiore alle aspettative, basate sullo studio di equivalenza di Belcaro 2020. Anche in questo caso è presumibile che le restrizioni della libertà di movimento associate all'epidemia da COVID-19 in Italia, il Paese dello studio, abbiano portato a una riduzione delle attività e degli spostamenti, con conseguenze negative sulla riduzione del peso, in quanto dati ottenuti in studi italiani indicano che il peso corporeo è aumentato durante la pandemia. Per le vitamine liposolubili (A, E, D3 e K1) non si sono osservate variazioni. I livelli di lipidi (colesterolo totale, LDL, VLDL, HDL, trigliceridi) e glucosamina non si sono modificati durante lo studio. Per quanto riguarda il colesterolo totale, il numero di casi con riduzione del 10% è stato tuttavia significativamente superiore nel gruppo verum. La tollerabilità dei due trattamenti è stata simile, con nessun effetto collaterale nel gruppo placebo (0%) e un caso di fecalomi (masse dure di feci) nel gruppo verum (< 2%).

Conclusione degli autori:

L'uso della linea L112 è risultato almeno tre volte più efficace del placebo quando somministrata nelle stesse condizioni di dieta ed esercizio fisico. Si tratta di un effetto clinicamente rilevante, considerando la durata relativamente breve del trattamento.

Riepilogo:

L'obiettivo dello studio è stato quello di confermare l'equivalenza clinica della formula con nuova formulazione di sostanze ausiliarie della linea L112 con il legacy device L112. La metodica dello studio è di alta qualità. L'endpoint clinico è stato chiaramente definito e su di esso si è basata la stima delle dimensioni del campione. In questa popolazione di soggetti, l'uso della linea L112 ha portato a una riduzione del peso nettamente superiore rispetto al placebo. Dal momento che questa differenza è statisticamente significativa soltanto nella valutazione PP, la significatività del risultato è leggermente ridotta. Poiché tale limitazione e la riduzione relativamente modesta del peso sono facilmente spiegabili con gli effetti della pandemia da COVID-19, questi risultati, in particolare se considerati in associazione con gli altri dati sulla formula 2020, mostrano l'equivalenza clinica della formula modificata con quella del legacy device.

5.3 Riepilogo dei 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 ± 18 a 90 ± 19 kg, indice di massa corporea da 35 ± 6 a 34 ± 6 kg/m², girovita da 109 ± 11 a 105 ± 11 cm e pressione arteriosa sistolica da 125 ± 12 a 117 ± 11 mmHg ($p < 0,05$). La glicemia a digiuno è scesa da 100 ± 40 a 96 ± 33 mg/dl, la HbA1c da $7,8 \pm 1,1$ a $7,2 \pm 0,9\%$ e i trigliceridi sono diminuiti da 151 ± 68 a 126 ± 39 mg/dl ($p < 0,05$). Il colesterolo LDL è passato da 109 ± 34 a 106 ± 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.

5.3.2 Risultati del sondaggio tra gli utilizzatori 2020-2021

La sicurezza e le prestazioni della linea L112 sono state dimostrate in studi clinici (5.2). Per determinare attivamente la sicurezza e le modalità di assunzione della linea L112 nella vita quotidiana, è stato effettuato un sondaggio online tra gli utilizzatori. A questo scopo, nelle scatole di diverse confezioni sono stati inseriti codici QR. I codici QR consentono l'accesso a un questionario online, che permette di raccogliere dati anonimizzati sugli utilizzatori, sulla sicurezza, sulle modalità di assunzione e altro.

I dati del sondaggio tra i pazienti sono ora disponibili. Pur trattandosi soltanto di dati ottenuti da un sondaggio tra utilizzatori, i risultati relativi alle prestazioni rientrano nell'ambito dei valori ottenuti negli studi clinici e costituiscono una prova attendibile che i risultati ottenuti in studi clinici si raggiungono anche nella vita quotidiana. La frequenza degli effetti collaterali segnalati mostra che il rapporto beneficio-rischio rimane invariato e favorevole.

I risultati degli studi riportati nei paragrafi 5.2 e 5.3 sono riassunti nelle tabelle seguenti. La tabella 2 riporta un riepilogo della riduzione del peso, la tabella 3 un riepilogo delle variazioni dei livelli di colesterolo.

Tabella 2: Riepilogo dei risultati degli studi sull'efficacia nella riduzione del peso per la LINEA L112

Studio	Sintesi	Caratteristiche di prestazione		
		Variazione del peso corporeo durante lo studio: maggiore con verum rispetto al placebo	Numero di pazienti che ottengono una riduzione del peso > 5% nel periodo di osservazione	Tempo al raggiungimento di una riduzione del peso del 5%
Cornelli, 2017 cfr. 5.2.1	Rispetto al placebo 12 mesi	Verum: -12.1 kg (-12.7%) Placebo: -8 kg (-7.8%)	Verum dopo 3 mesi: 55 % (27 su 49) Placebo dopo 3 mesi: 17 % (8 su 49) Verum dopo 6 mesi: 98 % Placebo dopo 6 mesi: 67 %	
Willers, 2012 cfr. 5.2.2	Rispetto al placebo 1x2 compresse 3 mesi	Verum: -5.46 kg Placebo: -4.72 kg		
Pokhis, 2015 cfr. 5.2.3	Rispetto al placebo 6 mesi	Verum: -6.5 kg Placebo: -4.3 kg	Verum: 90 % Placebo: 55 %	Verum: 56 giorni (mediana) Placebo: 119 giorni (mediana)
Stoll, 2017 cfr. 5.2.4	Rispetto a orlistat 60 mg 3 mesi	Verum: -6.7 kg Orlistat: -4.8 kg	Verum: 70.4 % Orlistat: 54.8 %	
Belcaro, 2020 cfr. 5.2.5	Confronto tra formule 4 settimane	Legacy device (PGA): -3,5 kg nuova formula (PGB): -3,7 kg		
Cornelli, 2022 cfr. 5.2.6	Rispetto al placebo 3 mesi	Formula verum 2020: -3,71 kg placebo: -1,12 kg Riduzione del peso 3 volte superiore rispetto al gruppo placebo	Nel gruppo verum, il numero di partecipanti con riduzione del peso $\geq 5\%$ (14/58) è significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo (6/61).	
Sanhueza, 2018 cfr. 5.3.1	Osservazione IIT 12 settimane	Verum: -3 kg		
Sondaggio PMCF cfr. 5.3.2	Durata di utilizzo variabile a livello individuale	L112 Extra (750 mg): assunto per ridurre il peso: riduzione del peso in 79 partecipanti su 85 (92,9%) nessuna riduzione del peso in 6 partecipanti su 85 L112 (500 mg): assunto per ridurre il peso: riduzione del peso in 83 partecipanti su 91 (91,2 %) nessuna riduzione del peso in 8 partecipanti su 91	L112 Extra (750 mg): assunto per ridurre il peso: riduzione del peso $\geq 5\%$ in 41 partecipanti su 85 L112 (500 mg): assunto per ridurre il peso: riduzione del peso $\geq 5\%$ in 43 partecipanti su 91	

Tabella 3: Effetti ottenuti sui livelli di colesterolo in studi sull'efficacia della LINEA L112

Studio	Variazione dei livelli di colesterolo	
	Colesterolo totale	Colesterolo LDL
Cornelli, 2017 cfr. 5.2.1	3 mesi: Verum: -5,0 % vs placebo: -1,5 % (p<0,05) 6 mesi: Verum: -6,6 % vs placebo: -2,5 % (p<0,05) 9 mesi: Verum: -9,1 % vs placebo: -3,5 % (p<0,05) 12 mesi: Verum: -9,6 % vs placebo: -4,6 % (p<0,05)	3 mesi: Verum: -5,4 % vs placebo: -2,7 % 6 mesi: Verum: -8,8 % vs placebo: -2,7 % 9 mesi: Verum: -12,7 % vs placebo: -4,5 % (p<0,05) 12 mesi: Verum: -12,9 % vs placebo: -5,3 % (p<0,05)
Willers, 2012 cfr. 5.2.2	Verum: -0,45 mmol/l (-7,4 %) Placebo: -0,04 mmol/l (-0,6 %) (p=0,011)	Verum: -0,30 mmol/l (-7,8 %) Placebo: +0,01 mmol/l (+0,2 %) (p=0,013)
Belcaro 2020 cfr. 5.2.5	Gruppo PGA (legacy device): 4 settimane di run-in (terapia standard): 233→218 mg/dL (-6,4 %) 4 settimane PGA + terapia standard: 218→198 mg/dL (-9,2 %) Gruppo PGB (nuova formula): 4 settimane di run-in (terapia standard): 225→213 mg/dL (-5,3 %) 4 settimane PGB + terapia standard: 213→194 mg/dL (-8,9 %)	Gruppo PGA (legacy device): 4 settimane di run-in (terapia standard): 147→139 mg/dL (-5,4 %) 4 settimane PGA + terapia standard: 139→120 mg/dL (-13,7 %) Gruppo PGB (nuova formula): 4 settimane di run-in (terapia standard): 145→136 mg/dL (-6,2 %) 4 settimane PGB + terapia standard: 136→117 mg/dL (-14,0 %)
Cornelli, 2022 cfr. 5.2.6	Formula verum 2020: 201,75→198,52 mg/dL (-1,6 %) Placebo: 206,13→205,10 mg/dL (-0,5 %) (p=0,1294) Il numero di partecipanti con riduzione clinicamente rilevante del colesterolo totale > 10% è significativamente maggiore nel gruppo verum rispetto al gruppo placebo (p=0,0302)	Formula verum 2020: 123,17→121,10 mg/dL (-1,7 %) Placebo: 126,39→127,00 mg/dL (+0,5 %) (p=0,1101)

L'efficacia della linea L112 per la riduzione del peso è dimostrata dai dati clinici identificati e valutati. La riduzione del peso corporeo in direzione del peso forma è associata ad altri effetti positivi per la salute, come descritto più dettagliatamente in seguito:

sovrappeso e obesità sono fattori di rischio per svariate patologie. Ad esempio, il rischio di malattie cardiovascolari è aumentato. Una riduzione del peso del 5-10% abbassa la pressione arteriosa media e riduce il rischio cardiovascolare del 25-40%. Anche l'effetto concomitante di riduzione del colesterolo LDL ha ripercussioni positive su questo rischio. Una riduzione del peso con i prodotti della linea L112 riduce quindi i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

Perdita di peso e riduzione del rischio di malattie cardiovascolari:

Janhsen, K., Strube, H., & Starker, A. (2008). Themenheft 43 - Hypertonie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

I disturbi articolari sono un ulteriore esempio degli effetti negativi del sovrappeso e dell'obesità sulla salute. L'artrosi, misurata in base alla degenerazione della cartilagine del ginocchio, progredisce in maniera significativamente più lenta in caso di riduzione del peso, e la sintomatologia migliora. Una riduzione del peso del 5% ha portato a un miglioramento del 18 % nel punteggio WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) per l'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca. Gli autori di una rassegna sistematica concludono: "Given the safety and effectiveness of lifestyle interventions such as weight loss and exercise, these should be advocated in all patients due to the low risk of harm." (Charlesworth et al. 2019). Una riduzione del peso con i prodotti della linea L112 aiuta a ridurre la degenerazione delle articolazioni.

Perdita di peso e riduzione del rischio di malattie articolari:

Gersing et al. (2019). Weight loss regimen in obese and overweight individuals is associated with reduced cartilage degeneration: 96-month data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(6), 863-870.

Gersing et al. (2016). Progression of cartilage degeneration and clinical symptoms in obese and overweight individuals is dependent on the amount of weight loss: 48-month data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*, 24(7), 1126-1134.

Charlesworth et al. (2019). Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskeletal Disord*, 20(1), 151.

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 i dettagli, cfr. le tabelle 2 e 3). 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 maggiore di quello normalmente ottenuto con farmaci non soggetti a prescrizione e si raggiunge mediante il principio d'azione prettamente fisico della poliglucosamina. L'effetto è indipendente dalle sostanze ausiliarie utilizzate per la fabbricazione di compresse, e quindi anche la formula 2020 può rivendicare questa destinazione d'uso e indicazione.

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. (per i numeri, cfr. tabella 1).

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 PMCF in corso o pianificato

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.

Inoltre, è previsto un sondaggio tra pazienti sulle esperienze con la formula 2020.

6. Alternative 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.

La riuscita concreta di una terapia di base dipende fortemente dal tipo di misure adottate. Solo pochi studi riportano una riduzione del peso in %, benché la linea guida miri a una riduzione percentuale del peso per ottenere un beneficio per la salute. Una metanalisi di studi fortemente eterogenei ha calcolato una riduzione del 6% nell'arco di 12 mesi con consulenza nutrizionale. In caso di limitazione nettamente maggiore dell'apporto calorico, ad esempio utilizzando pasti sostitutivi, si può ottenere una riduzione maggiore: con una consulenza medica e pasti sostitutivi, il 77% dei partecipanti ha ottenuto nell'arco di un anno una riduzione del peso superiore al 5%, la metà circa una riduzione superiore al 10%. Con una limitazione molto forte o forte dell'apporto calorico con prodotti sostitutivi dei pasti, si sono ottenute riduzioni del peso rispettivamente del 16,1 % e 9,7 %. Con la terapia di base, l'entità della riduzione del peso dipende fortemente dalle restrizioni imposte ai partecipanti.

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.

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

Metanalisi sulla terapia di base: Dansinger, M. L., Tatsioni, A., Wong, J. B., Chung, M., & Balk, E. M. (2007). Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med*, 147(1), 41-50.

Studio con forte limitazione dell'apporto calorico: Tsai et al. (2006). The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*, 14(8), 1283-1293.

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)

- 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 dei tipi di dispositivi corrispondenti, ecc.
- Legge sull'attuazione dei regolamenti dell'Unione relativi ai dispositivi medici (Legge sull'attuazione della legge sui dispositivi medici - MPDG) del 28.04.2020, modificata da ultimo il 28.06.2022.
- Ordinanza sull'installazione, il funzionamento e l'uso dei dispositivi medici Ordinanza sui gestori di dispositivi medici (MPBetreibV) del 21.08.2002, ultima modifica 21.04.2021
- Ordinanza sulla segnalazione di sospetti incidenti gravi relativi a dispositivi medici e sullo scambio di informazioni tra le autorità competenti (Ordinanza sulla segnalazione e l'informazione degli utenti di dispositivi medici - MPAMIV) del 21.04.2021, ultima modifica 21.04.2021
- DIN EN ISO 20417:2022-03, Dispositivi medici - Requisiti per le informazioni che il fabbricante deve fornire
- ISO 10993-1:2021-05, Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 1: Valutazione e test all'interno di un sistema di gestione del rischio.
- DIN EN ISO 13485:2021-12, Dispositivi medici - Sistemi di gestione della qualità - Requisiti per scopi normativi.
- DIN EN ISO 14155:2021-05, Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani - Buona pratica clinica.
- DIN EN ISO 14971:2022-04, Dispositivi medici - Applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici.
- DIN EN ISO 15223-1:2022-02, Simboli da utilizzare nell'etichettatura dei dispositivi medici, marcatura e informazioni da fornire.
- DIN EN ISO 22442-1:2021-08, Tessuti animali e loro derivati utilizzati nella fabbricazione di dispositivi medici - Parte 1: Applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici.
- DIN EN ISO 22442-2:2021-04, Tessuti animali e loro derivati utilizzati nella fabbricazione di dispositivi medici - Parte 2: Controlli sull'approvvigionamento, sui materiali e sui processi.
- DIN EN ISO 22442-3:2008-03, Tessuti animali e loro derivati utilizzati nella fabbricazione di dispositivi medici - Parte 3: Convalida dell'eliminazione di tessuti e loro derivati utilizzati nella fabbricazione di dispositivi medici.
- DIN EN ISO 10993-2:2006-10 Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 2: Requisiti relativi al benessere degli animali
- DIN EN ISO 10993-5:2009-10 Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 5: Prove di citotossicità in vitro
- DIN EN ISO 10993-9:2022-03: Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 9: Struttura per l'identificazione e la quantificazione dei potenziali prodotti di degradazione
- DIN EN ISO 10993-10:2014-10: 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: Individuazione dei limiti di accettabilità per i componenti lisciviabili
- DIN EN ISO 10993-18:2021-03: Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 18: Caratterizzazione chimica dei materiali
- ISO/TR 10993-22:2017-07: Valutazione biologica dei dispositivi medici - Parte 22: Guida ai nanomateriali

- Ph. Eur. 1774 Cloridrato di chitosano
- Ph. Eur. 0253 Acido ascorbico
- Ph. Eur. 0460 Acido tartarico
- Ph. Eur. 0434 Biossido di silicio altamente disperso
- Ph. Eur. 0316 Cellulosa microcristallina
- Ph. Eur. 0472 Carmellosa sodica
- Ph. Eur. 0685 Povidone
- Ph. Eur. 0229 Magnesio stearato
- Ph. Eur. 0099 Sodio solfato anidro
- Ph. Eur. 2.02.24.00 2.2.24 Spettroscopia IR
- Ph. Eur. 2.09.34.00 2.9.34 Densità di massa e di spillatura delle polveri
- Ph. Eur. 2.09.12.00 2.9.12 Analisi al setaccio
- Ph. Eur. 2.09.38.00 2.9.38 Determinazione della distribuzione granulometrica mediante setacciatura analitica
- Ph. Eur. 2.02.32.00 2.2.32 Perdita all'essiccazione
- Monografia USP Chitosano
- USP <61> ESAME MICROBIOLOGICO DI PRODOTTI NON STERILI: TEST DI ENUMERAZIONE MICROBICA
- USP <62> ESAME MICROBIOLOGICO DI PRODOTTI NON STERILI: TEST PER MICRORGANISMI SPECIFICI
- USP <211> ARSENICO
- USP <281> RESIDUO ALLA COMBUSTIONE
- USP <616> DENSITÀ DI MASSA E DENSITÀ SPILLATA DELLE POLVERI
- USP <731> PERDITA ALL'ESSICCAZIONE
- USP <786> STIMA DELLA DISTRIBUZIONE GRANULOMETRICA TRAMITE SETACCIATURA ANALITICA
- USP <852> SPETTROSCOPIA DI ASSORBIMENTO ATOMICO
- USP <911> METODI DI VISCOSITÀ CAPILLARE
- GB 14754-2010 Standard nazionale di sicurezza alimentare Additivo alimentare - Vitamina C (acido ascorbico)
- GB 1886.42-2015 Norma nazionale sulla sicurezza alimentare - Additivo alimentare - Acido di-tartarico

9. Riepilogo delle modifiche

N. revisione della Sintesi	Data	Modifiche	Convalida da parte dell'organismo
Versione 01	09.06.2021	Redazione	<input checked="" type="checkbox"/> Sì Lingua: Italiano <input type="checkbox"/> No
Versione 02	09.03.2022	Aggiornamento dei riferimenti alle norme armonizzate utilizzate e CS, elaborazione redazionale	<input type="checkbox"/> Sì Lingua: Italiano <input type="checkbox"/> No
Versione 03	29.03.2023	Aggiunta delle sostanze ausiliarie modificate, ampliamento dei dati clinici sulle sostanze ausiliarie modificate, elaborazione redazionale	<input checked="" type="checkbox"/> Sì Lingua: Italiano <input type="checkbox"/> 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: 03
Data: 29/03/2023

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, 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.

Indicazioni e gruppo destinatario

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/m²)
- 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 prodotto

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 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 (magnesio stearato vegetale, cellulosa vegetale, solfato di sodio, diossido di silicio)

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

Per determinare la frequenza degli effetti collaterali, vengono registrate tutte le segnalazioni di pazienti ed operatori sanitari sugli effetti collaterali e paragonate al numero di confezioni vendute nello stesso arco di tempo. Gli effetti collaterali sono classificati come "molto rari" se per 10.000 confezioni vendute si ha al massimo una segnalazione.

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

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.

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.

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. In questo studio, il colesterolo LDL, considerato critico, si è ridotto con L112 del 12,9 %, nel gruppo placebo solo del 5,3 %.

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. L'obiettivo di una riduzione del peso del 5 % è stato raggiunto più rapidamente da più partecipanti con L112 che con il placebo: dopo 3 mesi, il 55% dei partecipanti con L112 e il 17% dei partecipanti con placebo ha ottenuto una riduzione del peso del 5%. Dopo 6 mesi, quasi tutti i partecipanti con L112 hanno raggiunto l'obiettivo del 5% (98 %), nel gruppo placebo solo il 67 %. L'uso dei prodotti della linea L112 ha portato a una riduzione del peso nettamente superiore nel gruppo L112 al termine dello studio.

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

Confronto tra compresse L112 con diverse sostanze ausiliarie per la fabbricazione di compresse

Hanno partecipato allo studio 45 soggetti sovrappeso, 34 uomini e 11 donne. In un primo periodo di 4 settimane, tutti i soggetti hanno seguito un programma di modifica dello stile di vita, comprendente una riduzione dell'apporto calorico e di sale con la dieta e un aumento dell'esercizio fisico (gestione standard).

Questo primo periodo è stato immediatamente seguito da un secondo periodo di 4 settimane, durante il quale i partecipanti hanno proseguito con la gestione standard con l'aggiunta, secondo il principio della casualità, del legacy device (PGA) o del prodotto con la nuova formulazione di sostanze ausiliarie (PGB). Le compresse sono state somministrate con la stessa posologia di 4 compresse da 750 mg (2 x 2) prima dei pasti principali.

Già nelle prime 4 settimane, il peso corporeo si è ridotto di circa 1,6 kg in entrambi i gruppi. Nel successivo periodo di trattamento di quattro settimane, si è osservata in entrambi i gruppi un'ulteriore riduzione statisticamente significativa del peso, pari a 3,5 kg (PGA) e 3,7 kg (PGB). Anche altri parametri come circonferenza vita, massa grassa e determinati parametri del sangue considerati fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, sono diminuiti in entrambi i gruppi in misura analoga e significativa. Non sono stati segnalati effetti collaterali o alterazioni delle feci, tranne qualche caso di meteorismo transitorio clinicamente non rilevante.

Questo studio mostra che le due formulazioni possono essere considerate equivalenti. Tuttavia, per poter formulare dichiarazioni generali sull'efficacia, la durata dello studio di quattro settimane è stata, tra l'altro, troppo breve, e i partecipanti rappresentavano solo in parte utilizzatori tipici.

Studio di tre mesi con nuove sostanze ausiliarie per la fabbricazione di compresse

Hanno partecipato allo studio 150 pazienti sovrappeso o obesi in un centro di studio in Italia. Tutti i partecipanti hanno ricevuto una consulenza personale sulla dieta e le modifiche allo stile di vita. I pazienti hanno ricevuto 2x 2 compresse da 750 mg della linea L112 con nuove sostanze ausiliarie per la fabbricazione di compresse oppure 2x 2 compresse placebo per un periodo di 90 giorni. Dei 150 pazienti, 119 hanno terminato lo studio (58 nel gruppo L112, 61 nel gruppo placebo). I pazienti con infezione da COVID-19 sono stati esclusi dallo studio.

Nonostante queste limitazioni, i pazienti del gruppo L112 hanno ottenuto una riduzione del peso nettamente maggiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo: i pazienti che avevano assunto L112 per 3 mesi hanno perso in media 3,71 kg, i pazienti del gruppo placebo solo 1,12 kg. La tollerabilità dei due trattamenti è stata simile, con nessun effetto collaterale nel gruppo placebo e un caso di masse dure di feci nel gruppo L112.

Complessivamente, con modifiche analoghe dello stile di vita, i pazienti che hanno assunto L112 hanno ottenuto una riduzione del peso almeno tre volte superiore rispetto ai pazienti che hanno assunto il placebo. Considerando la breve durata del trattamento, si tratta di un notevole miglioramento.

Risultati del sondaggio tra gli utilizzatori 2020-2021

Per determinare attivamente la sicurezza e le modalità di assunzione della linea L112 nella vita quotidiana, è stato effettuato un sondaggio online tra gli utilizzatori. A questo scopo, nelle scatole di diverse confezioni sono stati inseriti codici QR. I codici QR consentono l'accesso a un questionario online, che permette di raccogliere dati anonimizzati sugli utilizzatori, sulla sicurezza, sulle modalità di assunzione e altro.

I dati del sondaggio tra i pazienti sono ora disponibili. Pur trattandosi soltanto di dati ottenuti da un sondaggio tra utilizzatori, i risultati relativi alle prestazioni rientrano nell'ambito dei valori ottenuti negli studi clinici. Si può quindi presumere che i risultati ottenuti negli studi clinici sono raggiungibili anche nella vita quotidiana. La frequenza degli effetti collaterali segnalati mostra che il rapporto beneficio-rischio rimane invariato e favorevole.

Osservazioni in corso post-commercializzazione

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.

Inoltre, è previsto un sondaggio tra pazienti sulle esperienze con la formula 2020.

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. L'effetto è indipendente dalle sostanze ausiliarie utilizzate per la fabbricazione di compresse, e quindi anche la formula 2020 può rivendicare questa destinazione d'uso e indicazione.

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 ≥ 40 kg/m²) o di classe II (IMC 35,0–39,9 kg/m²) 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. L'entità della riduzione del peso con la terapia di base dipende fortemente dalle misure intraprese. In base alla linea guida, si ha un beneficio per la salute con una riduzione del peso superiore al 5 % del peso iniziale nelle persone con IMC fino a 35 kg/m². Con una consulenza nutrizionale, si ottiene in media una riduzione del peso del 6 % in 12 mesi, come dimostrato da un'analisi che ha valutato congiuntamente diversi studi molto diversi tra loro (metanalisi).

L'uso di pasti sostitutivi consente di ridurre in misura nettamente maggiore la quantità di calorie assunte. I pasti sostitutivi sono in genere disponibili come alimenti liquidi pronti da bere o polvere da sciogliere in un liquido, e sostituiscono totalmente o in parte singoli pasti. Con l'uso di pasti sostitutivi sotto controllo medico, il 77 % dei partecipanti ha ottenuto una riduzione del peso superiore al 5 % nell'arco di un anno, e quasi la metà dei partecipanti ha ottenuto una riduzione del peso superiore al 10 %. In un altro studio, una limitazione molto forte dell'apporto calorico con pasti sostitutivi ha portato a una riduzione del peso del 16,1 %, una forte limitazione a una riduzione del peso del 9,7 %. L'entità della riduzione del peso con la terapia di base dipende fortemente dal grado delle restrizioni imposte ai partecipanti.

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 ≥ 30 kg/m²) o per i pazienti in sovrappeso (IMC ≥ 25 kg/m²) 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