Resumo da segurança e desempenho clínico da gama de produtos L112

Número de referência do SSCP do fabricante: L112_320_V5

1. Identificação do produto e informações gerais

1.1. Nome comercial do produto
As variantes da gama de produtos L112 podem ser comercializadas sob os seguintes nomes comerciais: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect.

1.2 Nome e endereço do fabricante
Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Alemanha

1.3 Número de registo único (SRN - single registration number) do fabricante
DE-MF-000006199

1.4 UDI-DI base
426010333L112T4

1.5 Nomenclatura de dispositivos médicos Descrição
Código CND: G030699 Devices for Non-Surgical Therapy of Obesity – Others

1.6 Classe de produtos
Classe III

1.7 Ano de emissão do primeiro certificado (CE) do produto
2001

1.8 Mandatário
não aplicável

1.9 Organismo notificado
TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

2. Utilização prevista do produto

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

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

2.2 Indicações e grupo-alvo

Para o tratamento de excesso de peso e obesidade

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

Recomendação de administração:
2 comprimidos 2 x por dia.

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

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

2.3 Contraindicações

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

- por pessoas com uma alergia conhecida a crustáceos ou a um dos componentes
- por pessoas com peso baixo (IMC < 18,5 kg/m^2)
- por grávidas e durante a amamentação
- por pessoas com obstipação crónica, obstrução intestinal, etc., e
- no caso de utilização prolongada de medicamentos que reduzem a motilidade intestinal.

3. Descrição do dispositivo médico

3.1 Descrição do produto

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

Composição:
Fibra alimentar poliglicosamina L112 (73%): Especificação L112 de polímero ß-1,4 de D-glicosamina e N-acetil-D-glicosamina presente no exoesqueleto de crustáceos
Excipientes: Ácido ascórbico, ácido tartárico, excipientes para comprimidos (estearato de magnésio vegetal, celulose vegetal, sulfato de sódio, dióxido de silício)

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

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

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

3.2 Referência a versões anteriores

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

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

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

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

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

Foi concluído com sucesso um procedimento de avaliação da conformidade de acordo com o Regulamento (UE) 2017/745 no que respeita a documentação técnica em outubro de 2021 e no que respeita a gestão da qualidade em fevereiro de 2022 para ambas as versões (comprimido biconvexo de 500 mg; comprimido biconvexo de 750 mg).

A partir de maio de 2023 será empregue para ambos os tamanhos de comprimidos uma formulação de adjuvante ligeiramente adaptada considerada equivalente. Os excipientes de compressão croscarmelose de sódio e povidona deixaram de ser utilizados, sendo agora utilizado sulfato de sódio. A composição indicada na secção 3.1 corresponde a esta formulação ajustada.

A gama de produtos L112 é comercializada em várias variantes (tamanhos de embalagem, idiomas nacionais, nomes comerciais, quantidade de substância ativa). O centro da atividade comercial da Certmedica GmbH situa-se na Alemanha e na Áustria. Além disso, nos últimos 24 anos foram fornecidas empresas de distribuição locais em 59 países.

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

3.3 Descrição dos acessórios com que o produto deve ser utilizado

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

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

Os dispositivos médicos da gama de produtos L112 podem ser utilizados sem serem combinados com outros produtos ou equipamentos.

4. Riscos e advertências

4.1 Riscos e efeitos indesejáveis

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

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

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

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

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

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

Os efeitos secundários mais frequentes são distúrbios gastrointestinais de natureza ligeira e transitória, bem como reações de hipersensibilidade.

A tabela seguinte apresenta a frequência dos efeitos secundários notificados relativos às apresentações comercializadas.

Tabela 1 Efeitos secundários relacionados com medicamentos L112

IMDRF-Code	Certmedica: Acceptable limit	Reporting Day + preceding 12 months (N)-2025	N-12 months (N2) 2024	N2-12 months (N3) 2023	N3-12 months (N4) 2022	N4-12 months (N5) 2021
E10 (Distúrbios gastrointestinais)	<0,02 %	0,0015 %	0,0024 %	0,0027 %	0,0045 %	0,0034 %
E04 (Reações alérgicas)	<0,02 %	0,00024 %	0,0004 %	0,0006 %	0,0011 %	0,0012 %
E23 (Estado geral)	<0,02 %	0,00024 %	0,0007 %	0,0008 %	0,0004 %	0,0008 %
E24 (Outros)	<0,02 %	0,00024 %	0,0003 %	0,0006 %	0 %	0,0001 %
A02 (Deficiência técnica)	<0,02 %	0,000079 %	0,0008 %	0,0004 %	0,0013 %	0,0004 %

** IMDRF = Códigos publicados no Medical Device Regulators Forum para sinais, sintomas e estados clínicos para a classificação de acontecimentos relacionados com medicamentos.

Os efeitos secundários notificados são casos isolados raros. Não se verifica acumulação ou tendência aparente. Os efeitos secundários notificados foram de natureza ligeira e reversível.

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

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

Dois estudos clínicos realizados com a gama de produtos L112 para avaliar interações com várias substâncias ativas relevantes na prática clínica não revelaram indícios de um risco relevante. No entanto, para minimizar o risco desse tipo de interações, recomenda-se manter um intervalo de pelo menos quatro horas entre a toma da gama de produtos L112 e a toma de outros medicamentos.

No caso de ocorrência de efeitos secundários e interações, recomenda-se a descontinuação dos produtos da gama de produtos L112 e, se necessário, consultar um médico ou farmacêutico. Caso observe um agravamento do seu estado de saúde relacionado com a utilização de produtos da gama de produtos L112, notifique-o ao fabricante Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg e à autoridade competente.

4.2 Advertências e precauções

Avisos:
Nos seguintes casos, os produtos da gama de produtos L112 devem ser tomados apenas após a consulta de um médico:
- toma prolongada de medicamentos
- doenças gastrointestinais graves e após cirurgias do trato gastrointestinal
- idosos (idade superior a 80 anos)

Manter fora do alcance das crianças.

Contém fibra alimentar de origem animal.

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

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

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

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

FSCA:
07-08-2008
N.º de caso BfArM: 2977/08; Número de relatório NCA: DE-BfArM-2008-09-22-119
Ação de recolha devido a contaminação microbiana fora dos valores limite
Os lotes afetados foram recolhidos do mercado na sua totalidade e eliminados, tendo sido efetuada uma análise das causas. Foram implementadas medidas alargadas e adicionais para garantir a segurança microbiológica no processo de produção completo. Foram implementados testes adicionais no processo de produção.

FSN:
nenhum

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

5.1 Resumo dos dados clínicos de um medicamento equivalente

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

5.2 Resumo dos dados clínicos de ensaios realizados

5.2.1 Estudo de Cornelli et al. 2017

Descrição do estudo
Cornelli et al. descreveram um estudo a longo prazo, com dupla ocultação e aleatorizado, controlado com placebo, com 100 participantes de ambos os sexos com um índice de massa corporal (em kg/m^2) >30 a <35 (Cornelli et al. 2017). Um grupo de 50 participantes foram tratados durante um ano com o dispositivo médico gama de produtos L112, com um esquema posológico de 2 comprimidos 2 x por dia antes das duas refeições principais. Um grupo de controlo recebeu placebo com um esquema posológico semelhante. Os participantes foram instruídos a reduzir a ingestão de calorias em 10% e a aumentar o nível de atividade física em 9 horas do equivalente metabólico da tarefa/semana. O cumprimento da dieta foi verificado a cada 3 meses com a ajuda de um questionário semanal [avaliação da ingestão de alimentos (FIA) com base em 25 porções de alimentos diferentes]. Foram também monitorizados o peso corporal (BW), o perímetro abdominal (WC), a pressão arterial (BP), a glucose, os lípidos e a proteína C-reativa ultra-sensível (hs-CRP). O estudo foi registado em clinicaltrials.gov como U111111292405 (OMS).

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumo:
Este estudo clínico de alta qualidade e de longo prazo demonstra que a utilização da gama de

produtos SSCP nach MDCG 2019-09 Rev. 1 29.03.2023 Página 8 de 31 L112 provoca uma redução de peso estatisticamente significativa e clinicamente relevante quando utilizada em conformidade com as instruções de utilização. Os requisitos relacionados com o benefício clínico foram cumpridos: a percentagem de indivíduos que alcançaram uma redução de peso de 5% foi significativamente mais elevada no grupo de tratamento do que no grupo de placebo; um número maior de indivíduos atingiu este objetivo mais cedo. A utilização da gama de produtos L112 levou a uma perda de peso significativamente maior no grupo de tratamento no final do estudo. A capacidade da série do produto L112 para reduzir o nível de colesterol também está comprovada.

5.2.2 Estudo de Willers et al. 2012

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

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

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

Conclusões dos autores:
A investigação clínica demonstrou que a utilização moderada de uma estratégia de substituição de refeições durante 12 semanas conduziu a uma perda significativa do peso corporal clinicamente relevante. A administração adicional de comprimidos de adsorção de lípidos com poliglicosamina da gama de produtos L112 (2 comprimidos uma vez por dia) com uma refeição por dia demonstrou uma perda de peso adicional ligeira, mas não significativa em comparação com placebo. Porventura mais significativo do que a perda de peso será o facto de este método de tratamento ter tido efeitos benéficos no metabolismo de hidratos de carbono e lípidos e ter conduzido a uma redução significativa de HbA1c, insulina, TC, LDL-C e TAG.

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

Resumo:
Apesar de este estudo clínico não ter conseguido comprovar a eficácia da gama de produtos L112 no tratamento de excesso de peso, não coloca em causa a finalidade prevista do dispositivo médico,

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

5.2.3 Estudo de Pokhis et al. 2015

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

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

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

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

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

5.2.4 Estudo de Stoll et al. 2017

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

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

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

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

Resumo:
Este estudo clínico de alta qualidade com uma duração de 12 semanas demonstrou que a administração da gama de produtos L112 de acordo com o esquema posológico das instruções de utilização reduz o peso corporal, IMC e WC de forma mais eficaz do que o medicamento aprovado Orlistat. As reduções de peso ou o sucesso na perda de peso (5R) alcançados com o controlo do tratamento situam-se no intervalo descrito como efeito previsto do medicamento, o que comprova

a aptidão geral do design do estudo para a determinação dos efeitos clínicos. O estudo demonstrou um benefício clínico superior da gama de produtos L112 em relação à redução de peso. Os efeitos alcançados com a gama de produtos L112 no parâmetro R5 também tenderam a ser melhores, contudo, a diferença não foi estatisticamente significativa.

5.2.5 Estudo de Belcaro et al. 2020

Descrição do estudo:
Foram selecionados 58 participantes com excesso de peso e um IMC >26 e <30, 45 dos quais foram incluídos no estudo: 34 homens e 11 mulheres com idades entre 40 e 50 anos. O estudo começou com uma primeira fase de introdução de 4 semanas, na qual os participantes foram aleatorizados para dois grupos com 23 e 22 participantes. Ambos os grupos seguiram um protocolo de tratamento padrão (standard management, SM) idêntico, que compreendia sugestões nutricionais e de atividade diária, de redução do sal (NaCl) e lípidos/gorduras na alimentação, de aumento da ingestão de legumes e frutas e de um estilo de vida mais saudável, que incluía exercício físico regular e gestão do stress. Foi sugerido um passeio a passo rápido de pelo menos uma hora/dia. Não foram exigidas outras restrições.

Imediatamente a seguir à primeira fase, seguiu-se uma segunda fase de 4 semanas, na qual os participantes foram atribuídos ao grupo de poliglucosamina A (PGA = medicamento existente da linha de medicamentos L112 [750 mg]) ou ao grupo da poliglucosamina B (PGB = formulação com nova formulação dos excipientes [750 mg], para diferenças, ver secção 3.2) e receberam formulações de poliglucosamina para além do programa de SM descrito. Ambas as formulações de poliglucosamina foram administradas com a mesma dosagem de 4 comprimidos de 750 mg (2 x 2) antes das refeições principais, numa dose diária total de 3 g (equivalente a 2,4 g de biopolímero L112).

Semanalmente, foi feita uma avaliação da ingestão de alimentos (FIA) dos componentes principais da dieta, incluindo a ingestão de vitamina A, vitamina C e vitamina E.

As variáveis principais da análise foram o peso corporal (PC), o stress oxidativo (SO) e a massa gorda corporal (MG %; MG kg). As covariáveis foram o perímetro abdominal (PA), lípidos, nível de glicose e nível de hs-CRP. Foram igualmente incluídas as alterações nas fezes.

Resultados:
Durante a fase de eliminação de doentes (run-in), verificou-se uma redução significativa da maioria das variáveis. Na fase de tratamento de quatro semanas seguinte, as reduções no PC, PA, SO e MG de ambas as formulações foram semelhantes e estatisticamente significativas ($p<0,05$ ANOVA). A MG foi significativamente reduzida com PGA e PGB em aproximadamente 7%. Os níveis de lípidos e a hs-CRP também foram significativamente reduzidos. Os resultados da FIA em ambos os grupos relativos às variáveis principais da ingestão alimentar foram muito semelhantes, e as alterações nas fezes foram inconsistentes em ambos os tratamentos. Para além de alguns poucos casos de meteorismo, que só duraram um dia e que foram clinicamente irrelevantes, não se observaram efeitos secundários. Ambas as formulações podem ser consideradas equivalentes.

Uma vez que se trata de um estudo com controlo ativo, a validade da conceção do estudo foi verificada através da comparação com os resultados de estudos clínicos realizados com o medicamento existente da linha de medicamentos L112 com a dosagem de 500 mg. No início, a redução do PC foi bastante consistente em ambas as fases do estudo (fase de eliminação de doentes e fase de controlo), parcialmente devido à alimentação (composta pela restrição do sal e de bebidas açucaradas, bem como pelo aumento da ingestão de frutas e legumes) e à alteração do estilo de vida. Relativamente aos tratamentos com PGA e PGB, apesar da duração muito curta do tratamento,

foi obtida uma maior redução do PC do que em estudos anteriores. Durante a fase de eliminação de doentes, a redução do PC foi de aproximadamente 1,6 kg em ambos os grupos. Durante o tratamento com a linha de medicamentos L112, verificou-se uma redução de peso de 3,5 a 3,7 kg (com PGA ou PGB), o que indica que ocorreu um efeito sumativo entre o SM e a PG, que pareceu duplicar o efeito da dieta realizada.

Conclusão dos autores:
Ambas as formulações de PGA e PGB demonstraram uma redução semelhante de PC, SO e MG. A concentração de hs-CRP também foi reduzida, o que indica alguma atividade anti-inflamatória. Não foram notificados efeitos secundários ou alterações nas fezes, para além de casos muito raros de meteorismo transitório, que eram clinicamente irrelevantes.

Resumo:
O objetivo do estudo de Belcaro (Belcaro et al. 2020) foi a demonstração da equivalência clínica entre a formulação com a nova formulação de excipientes da linha de medicamentos L112 e a formulação do medicamento existente da linha de medicamentos L112. Para identificar as possíveis diferenças na eficácia da forma mais exata possível, foram utilizados critérios de exclusão abrangentes para garantir uma população de estudo muito homogénea. Apesar da duração do estudo comparativamente curta de 4 semanas, verificou-se uma redução de peso corporal com a utilização da linha de medicamentos L112, que, comparativamente com os efeitos do medicamento existente comprimidos biconvexos (500 mg) da linha de medicamentos L112, foi claramente mais pronunciada. A falta de controlo com placebo não limita o significado deste resultado. Uma vez que a utilização da linha de medicamentos L112 foi precedida de uma fase de eliminação de doentes de 4 semanas com modificações idênticas na dieta e no comportamento, cujo cumprimento também foi monitorizado e documentado, foi possível calcular o efeito adicional obtido através da utilização da linha de medicamentos L112 mesmo sem controlo com placebo. Verificou-se que os participantes na fase com a utilização da linha de medicamentos L112 perderam 3,5 a 3,7 kg de peso corporal em 4 semanas, enquanto a redução de peso na fase de eliminação de doentes de também 4 semanas compreendeu apenas 1,6 kg em ambos os grupos. No entanto, o nível de evidência do estudo é limitado devido à falta de estimativas do número de casos, à falta de definição dos parâmetros de avaliação primários e à curta duração do estudo.

5.2.6 Estudo de Rondanelli et al. 2023

Descrição do estudo:
Este estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, com 150 participantes com excesso de peso e obesidade, foi realizado num centro de estudos. Ambos os grupos receberam aconselhamento individual e indicações por escrito para o cumprimento de uma terapia nutricional com 3 refeições equilibradas, que cobriam 100% do consumo energético no início da dieta (EEB). O cálculo foi feito com base na equação Harris-Benedict (calculado com o software CASIMET), de forma que cerca de 30% da energia provinha dos lípidos, 60% dos hidratos de carbono e 15% das proteínas (com um mínimo de 0,8 g de albumina para um peso ideal) com um teor de sódio controlado, o que corresponde à base do modelo alimentar mediterrânico. Como medicação do estudo foi administrada a linha de medicamentos L112 com uma dosagem de 4 comprimidos de 750 mg (2 x 2) antes das refeições principais, numa dose diária total de 3 g (equivalente a 2,4 g de biopolímero L112). A recolha dos dados ocorreu no início, após 45 dias e após 90 dias. O estudo foi registado em clinicaltrials.gov com o número NCT04375696.

Resultados:
Dos 150 participantes incluídos, 119 (58 no grupo da linha de medicamentos L112, 61 no grupo de placebo) concluíram o estudo. Esta elevada taxa de desistência comparativamente com o estudo a longo prazo de Cornelli et al. deveu-se provavelmente à pandemia da COVID-19. Por um lado, os doentes que apresentavam uma infeção por COVID-19 eram excluídos do estudo. Por outro, presume-se que alguns participantes no estudo evitaram a visita de unidades médicas necessária para o seguimento, o que foi registado como abandono sem justificação. Não obstante, verificou-se tanto na avaliação por intenção de tratar (Intention-To-Treat, ITT) como também na avaliação por protocolo (per protocol, PP) uma redução de peso claramente superior à do grupo de placebo. Embora este efeito na avaliação por intenção de tratar (TT) tenha sido de uma dimensão comparável (placebo: -1,08 kg; fármaco do estudo: -3,76 kg) na avaliação por protocolo (PP) (placebo: -1,12 kg; fármaco doestudo: 3,71 kg), este efeito só foi clinicamente significativo na avaliação por protocolo. O motivo desta falta de significado estatístico na avaliação por ITT podem ter sido as elevadas taxas de desistência (placebo: 14; fármaco do estudo: 17). Globalmente, as reduções de peso observadas neste estudo ficam um pouco aquém das expetativas, de acordo com o estudo de equivalência de Belcaro 2020. Também neste caso, pode assumir-se que as restrições à liberdade de movimento relacionadas com pandemia da COVID-19 na zona do estudo Itália levaram a uma redução da quantidade de atividade e de movimento, o que se refletiu de forma negativa na redução de peso, uma vez que os dados do estudo de Itália demonstram que o peso corporal aumentou durante a pandemia. No que se refere às vitaminas lipossolúveis (A, E, D3 e K1), não foram observadas alterações. Os níveis de lípidos (colesterol total, LDL. VLDL, HDL, triglicéridos) e os níveis de glicose não sofreram alterações durante o estudo. Contudo, no que se refere aos níveis de colesterol total, o número de casos que apresentaram uma redução de 10% foi significativamente maior no grupo do fármaco do estudo. A tolerabilidade foi semelhante em ambos os tratamentos, sem efeitos secundários no grupo de placebo (0%) e um caso de fecalomas (impactação fecal) no grupo do fármaco do estudo (<2%).

Conclusão dos autores:
A utilização da linha de medicamentos L112 demonstrou ser pelo menos três vezes mais eficaz comparativamente com a utilização de um placebo, quando administrada nas mesmas condições de dieta e de exercício físico. Este é um resultado clinicamente relevante, tendo em conta a duração relativamente curta do tratamento.

Fonte:
Rondanelli et al.: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Effect on the Weight of a Medical Device with Polyglucosamine L 112 in a Group of Overweight and Obese Subjects. Nutrients 2023, 15, 3516. DOI 10.3390/nu15163516

Resumo:
O objetivo do estudo foi a confirmação da equivalência clínica entre a formulação com a nova formulação de excipientes da linha de medicamentos L112 e a formulação do medicamento existente L112. O procedimento deste estudo é de elevada qualidade metodológica. O parâmetro de avaliação clínico está claramente definido, tendo sido efetuada uma estimativa do número de casos com base no mesmo. Neste grupo de participantes, a utilização da linha de medicamentos L112 levou a uma redução de peso claramente maior comparativamente com placebo. O facto de esta diferença só ser estatisticamente significativa na avaliação PP limita um pouco o significado do resultado. Uma vez que tanto esta limitação como a redução de peso comparativamente pequena observada podem ser explicadas pelo impacto da pandemia da COVID-19, este resultado demonstrou, especialmente em conjunto com os outros dados relativos à formulação de 2020, a equivalência clínica entre a formulação ajustada e a formulação do medicamento existente.

5.3 Resumo dos dados clínicos de outras fontes

5.3.1 Estudo de Sanhueza et al. 2018

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

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

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

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

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

5.3.2 Resultados do inquérito aos utilizadores de 2020-2023

A segurança e eficácia da linha de medicamentos L112 foram comprovadas em estudos clínicos (5.2). Para determinar ativamente a segurança e as condições de utilização da linha de medicamentos L112 em contexto real, foi recolhida a avaliação dos utilizadores através de um inquérito online. Para isso, foram colocados folhetos com códigos QR nas caixas dobráveis de vários tamanhos. Os códigos QR permitem o acesso a um inquérito online, no qual são recolhidos dados anonimizados relativos aos utilizadores, à segurança e às condições de utilização, entre outros.

Os dados do inquérito aos doentes mostram que o desempenho aqui apresentado se situa dentro dos valores comprovados em estudos clínicos. Isto constitui uma prova fiável de que os resultados obtidos em estudos clínicos também podem ser alcançados em contexto real. A frequência dos efeitos secundários notificados demonstra que a relação benefício-risco permanece favorável.

Os resultados dos estudos das secções 5.2 e 5.3 encontram-se resumidos nas tabelas seguintes. A Tabela 2 fornece uma visão geral da redução de peso, a Tabela 3 apresenta uma visão geral das alterações nos níveis de colesterol.

Tabela 2: Resumo dos resultados do estudo de eficácia na redução de peso da LINHA DE MEDICAMENTOS L112

Estudo	Resumo	Critérios de desempenho		
		Maior alteração do peso corporal no decurso do estudo com o fármaco do estudo do que com placebo	Número de doentes que alcançaram uma redução de peso >5% no período de seguimento	Período até uma redução de peso de 5%
Cornelli, 2017 ver 5.2.1	Comparação com placebo 12 meses	Fármaco do estudo: -12,1 kg (-12,7%) Placebo: -8 kg (-7,8%)	Fármaco do estudo após 3 meses: 55% (27 de 49) Placebo após 3 meses: 17% (8 de 49) Fármaco do estudo após 6 meses: 98% (27 de 49) Placebo após 6 meses: 67%	
Willers, 2012 ver 5.2.2	Comparação com placebo 1x2 comprimidos 3 meses	Fármaco do estudo: -5,46 kg Placebo: -4,72 kg		
Pokhis, 2015 ver 5.2.3	Comparação com placebo 6 meses	Fármaco do estudo: -6,5 kg Placebo: -4,3 kg	Fármaco do estudo: 90% Placebo: 55%	Fármaco do estudo: 56 dias (mediana) Placebo: 119 dias (mediana)
Stoll, 2017 ver 5.2.4	Comparação com orlistato 60 mg 3 meses	Fármaco do estudo: -6,7 kg Orlistato: -4,8 kg	Fármaco do estudo: 70,4% Orlistato: 54,8%	
Belcaro, 2020 ver 5.2.5	Comparação entre formulações 4 semanas	Medicamento existente (PGA): -3,5 kg nova formulação (PGB): -3,7 kg		
Rondanelli, 2023 ver 5.2.6	Comparação com placebo 3 meses	Formulação do fármaco do estudo 2020: -3,71 kg Placebo: -1,12 kg Redução do peso 3 vezes maior do que no grupo de placebo	No grupo do fármaco do estudo, o número de participantes com uma redução de peso ≥5% (14/58) é significativamente maior do que no grupo de placebo (6/61).	
Sanhueza, 2018 ver 5.3.1	Seguimento IIT 12 semanas	Fármaco do estudo: -3 kg		
Inquérito PMCF ver 5.3.2	A duração da utilização varia consoante o caso	L112 adicional (750 mg): Utilização para redução de peso: Perda de peso em 81 de 87 participantes (93,2%) sem perda de peso em 6 de 87 participantes L112 (500 mg): Utilização para redução de peso: Perda de peso em 83 de 91 participantes (91,2%) sem perda de peso em 8 de 91 participantes	L112 extra (750 mg): Utilização para redução de peso: Redução de peso ≥5% em 42 de 85 participantes L112 (500 mg) Utilização para redução de peso: Redução de peso ≥5% em 42 de 91 participantes	

Tabela 3: Efeitos obtidos nos níveis de colesterol nos estudos de eficácia da LINHA DE MEDICAMENTOS L112

Estudo	Evolução dos níveis de colesterol	
	Colesterol total	Colesterol LDL
Cornelli, 2017 ver 5.2.1	3 meses: Fármaco do estudo: -5,0% vs. placebo: -1,5% (p<0,05) 6 meses: Fármaco do estudo: -6,6% vs. placebo: -2,5% (p<0,05) 9 meses: Fármaco do estudo: -9,1% vs. placebo: -3,5% (p<0,05) 12 meses: Fármaco do estudo: -9,6% vs. placebo: -4,6% (p<0,05)	3 meses: Fármaco do estudo: -5,4% vs. placebo: -2,7% 6 meses: Fármaco do estudo: -8,8% vs. placebo: -2,7% 9 meses: Fármaco do estudo: -12,7% vs. placebo: -4,5% (p<0,05) 12 meses: Fármaco do estudo: -12,9% vs. placebo: -5,3% (p<0,05)
Willers, 2012 ver 5.2.2	Fármaco do estudo: -0,45 mmol/l (-7,4%) Placebo: -0,04 mmol/l(-0,6%)(p=0,011)	Fármaco do estudo: -0,45 mmol/l (-7,4%) Placebo: -0,04 mmol/l(-0,6%)(p=0,011)
Belcaro 2020 ver 5.2.5	Grupo PGA (medicamento existente): Fase de eliminação de doentes (run-in) de 4 semanas (tratamento padrão): 233→218 mg/dl (-6,4%) 4 semanas PGA + tratamento padrão: 218→198 mg/dl (-9,2%) Grupo PGB (nova formulação): Fase de eliminação de doentes (run-in) de 4 semanas (tratamento padrão): 225→213 mg/dl (-5,3 %) 4 semanas PGB + tratamento padrão: 213→194 mg/dl (-8,9%)	Grupo PGA (medicamento existente): Fase de eliminação de doentes (run-in) de 4 semanas (tratamento padrão): 233→218 mg/dl (-6,4%) 4 semanas PGA + tratamento padrão: 218→198 mg/dl (-9,2%) Grupo PGB (nova formulação): Fase de eliminação de doentes (run-in) de 4 semanas (tratamento padrão): 225→213 mg/dl (-5,3 %) 4 semanas PGB + tratamento padrão: 213→194 mg/dl (-8,9%)
Rondanelli, 2023 ver 5.2.6	Formulação do fármaco do estudo 2020: 201,75→198,52 mg/dl (-1,6%) Placebo: 206,13→205,10 mg/dl –(0,5%) (p=0,1294) O número de participantes com uma redução clinicamente significativa do colesterol total >10% é no grupo do fármaco do estudo significativamente maior do que no grupo de placebo (p=0,0302).	Formulação do fármaco do estudo 2020: 123,17→121,10 mg/dl (-1,7%) Placebo: 126,39→127,00 mg/dl (+0,5%) (p=0,1101)

A eficácia da linha de medicamentos L112 na redução de peso foi comprovada por dados clínicos identificados e avaliados. A redução de peso corporal para um peso normal está associada a vários outros efeitos positivos para a saúde, conforme analisado mais pormenorizadamente a seguir: O excesso de peso e a obesidade são fatores de risco de várias doenças. Deste modo, o risco de doenças cardiovasculares é aumentado. Uma redução de peso de 5-10% reduz a pressão sanguínea média e o risco cardiovascular em 25-40%. No que de refere a este risco, o efeito concomitante de redução do colesterol LDL tem um efeito positivo adicional. A redução de peso com a linha de medicamentos L112 reduz, assim, os fatores de risco de doenças cardiovasculares.

Perda de peso e redução do risco de doenças cardiovasculares:
Janhsen, K., Strube, H., & Starker, A. (2008). Themenheft 43 - Hypertonie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

As dores nas articulações são outro exemplo da influência negativa do excesso de peso e da obesidade na saúde. O desgaste articular, medido pela degeneração da cartilagem do joelho, tem uma progressão significativamente mais lenta com a redução de peso, melhorando a sintomatologia. Uma perda de peso de 5% provoca uma melhoria de 18% na pontuação do WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) para osteoartrite do joelho e da anca. Os autores de uma análise sistemática concluíram: “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). Uma redução de peso com a linha de medicamentos L112 contribui para a que as articulações sofram menos desgaste.

Perda de peso e redução do risco de doenças articulares:
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 Musculoskelet Disord, 20(1), 151.

5.4 Resumo geral da eficácia e segurança clínicas

A finalidade prevista da gama de produtos L112:

"Aglutinante lipídico
- para redução de peso
- para controlo de peso

com efeito concomitante de redução do colesterol LDL"

no grupo-alvo
"Adultos com um índice de massa corporal (IMC) igual e superior a 25."

para a indicação
"Para o tratamento de excesso de peso e obesidade."

foi claramente comprovada pelos dados clínicos identificados e avaliados (para detalhes, ver as Tabelas 2 e 3). A utilização da linha de medicamentos L112 conduz a um benefício clinicamente relevante e claramente comprovável na redução de peso neste grupo de doentes. O benefício clínico obtido é maior do que o que normalmente é obtido com os medicamentos não sujeitos a receita médica. Isto deve-se ao princípio ativo puramente físico da poliglucosamina. Este efeito é independente dos excipientes de compressão utilizados, pelo que a formulação de 2020 também pode reivindicar esta finalidade prevista e indicação.

Os riscos associados à utilização dos produtos L112 passam quase na totalidade para segundo plano e limitam-se a possíveis distúrbios gastrointestinais ligeiros e transitórios, comparáveis a uma alimentação rica em fibras alimentares (Para números, ver Tabela 1).

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

5.5 PMCF em curso ou planeado

Para averiguar ativamente a segurança e condições de toma da série do produto L112 no dia a dia, recolheu-se novamente o feedback dos utilizadores através de um inquérito online. À semelhança do inquérito aos utilizadores de 2020-23, no primeiro semestre de 2024, foram inseridos códigos QR nas caixas de dobrar dos vários tamanhos de comprimidos com a formulação de 2020. Os códigos QR permitem o acesso a um inquérito online que possibilita recolher dados sobre os utilizadores, segurança e condições de toma, entre outros dados, de forma anónima. O inquérito será avaliado se permitir concluir que não será expectável mais nenhum outro retrocesso significativo. As informações sobre os efeitos secundários e segurança serão analisadas regularmente, a fim de se poderem adotar as medidas necessárias.

6. Alternativas terapêuticas

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

Na terapêutica de excesso de peso e obesidade existem duas categorias de tratamento fundamentais:
- tratamentos conservadores e não invasivos e
- tratamentos invasivos.

Os tratamentos invasivos apenas são uma opção de tratamento para pessoas com obesidade de classe III ou classe II com doenças significativas associadas à obesidade (diretriz 2024 da DGA, diretriz NICE 2025).

Diretriz 2024 da DAG: Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie Version 5.0 Oktober 2024 Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001 Zugriff am (17.2.2026).
Diretriz NICE 2025: Overweight and obesity management - NG246 Published: 14 January 2025 (www.nice.org.uk/guidance/ng246)

Tratamento conservador de excesso de peso e obesidade

Terapêutica base

A terapêutica base de todos os tratamentos de excesso de peso e obesidade é composta por uma modificação da alimentação, da atividade física e do comportamento.
O sucesso concreto de uma terapia base depende muito do tipo de medidas tomadas. Muito poucos estudos referem uma redução de peso em %, mesmo que a diretriz se centre na percentagem da redução de peso para alcançar um benefício para a saúde. Uma metanálise de estudos muito heterogéneos determinou uma redução de aproximadamente 6% num período de 12 meses com aconselhamento nutricional. Várias meta-análises indicam que as intervenções de base podem alcançar, em média, uma redução de 1% a 6,5% do peso inicial.
As DiGAs (aplicações digitais de saúde) disponibilizam uma implementação digital da terapêutica de base, tal como recomendado pelas orientações.

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

Diretriz 2024 da DAG: Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie Version 5.0 Oktober 2024 Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001 Zugriff am 17.2.2026.
Metanálise da terapia 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.

Metanálises de Cochrane:
Hooper L, et al. Effects of total fat intake on body weight. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 8: CD011834
Hooper L, et al. Effects of total fat intake on body fatness in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020; 6: CD013636

Opções de tratamento adjuvantes

Esta terapêutica base pode ser acompanhada por vários outros tratamentos conservadores, como terapêuticas de alimentação especiais, produtos acabados, suplementos alimentares, dispositivos médicos ou medicamentos. Para a prevenção da obesidade recomenda-se, por princípio, uma terapêutica base. Deve notar-se que, em geral, só devem ser utilizados tratamentos cuja eficácia e segurança tenham sido comprovadas em estudos clínicos. Devido à disponibilidade limitada de dados clínicos, não existem recomendações gerais das sociedades científicas para a utilização de suplementos alimentares e dispositivos médicos. Se estiverem disponíveis dados sobre dispositivos médicos relacionados com a eficácia e segurança do dispositivo médico, a sua utilização para a redução de peso em indivíduos com excesso de peso ou obesidade pode ser útil, de acordo com a opinião das sociedades científicas (diretriz 2024 da DAG).

Diretriz 2024 da DAG: Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie Version 5.0 Oktober 2024 Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001 Zugriff am 17.2.2026.

Terapêutica farmacológica adjuvante versus gama de produtos L112

Ao avaliar as abordagens conservadoras consideradas, as opções farmacológicas só são consideradas para doentes obesos ou com excesso de peso com comorbidades relevantes, como complemento às medidas dietéticas e à atividade física (diretriz 2024 da DAG). Entre as abordagens conservadoras, a abordagem farmacológica é a que apresenta os riscos possivelmente mais elevados devido à ação farmacológica e aos efeitos secundários associados. Assim, segundo a opinião concordante das sociedades científicas (diretriz 2024 da DAG), esta abordagem não é útil em indivíduos com excesso de peso sem doenças associadas à obesidade. Esta recomendação só se torna inválida quando o perfil de segurança de uma terapêutica medicamentosa é comprovadamente muito baixo. Por consequência, em 2009, a substância ativa orlistato foi libertada da obrigação de prescrição em toda a Europa devido ao seu perfil de segurança favorável e encontra-se agora disponível para doentes com excesso de peso e obesidade como terapêutica adjuvante, já durante a terapêutica base.

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

Diretriz 2024 da DAG: Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie Version 5.0 Oktober 2024 Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001 Zugriff am 17.2.2026.

7. Perfil sugerido e formação dos utilizadores

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

8. Referência a quaisquer normas harmonizadas e especificações comuns aplicadas

- VERORDNUNG (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte
- Durchführungsverordnung (EU) 2017/2185 vom 23. November 2017 über das Verzeichnis der Codes und der ihnen entsprechenden Produktarten usw.
- Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG) vom 28.04.2020, zuletzt geändert 23.10.2024
- Verordnung über das Betreiben und Benutzen von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV) vom 14. Februar 2025
- Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung - MPAMIV) vom 21.04.2021, zuletzt geändert 21.04.2021
- DIN EN ISO 20417:2022-03, Medizinprodukte - Anforderungen an vom Hersteller bereitzustellende Informationen
- DIN EN ISO 10993-1:2021-05, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten –Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems.
- DIN EN ISO 13485:2021-12, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke.
- DIN EN ISO 14155:2021-05, Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis
- DIN EN ISO 14971:2022-04, Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte
- DIN EN ISO 15223-1:2022-02, Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen
- DIN EN ISO 22442-1:2021-08, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden - Teil 1: Anwendung des Risikomanagements
- DIN EN ISO 22442-2:2021-04, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden - Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung
- DIN EN ISO 22442-3:2008-03, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden - Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie (TSE)
- ISO/IEC 15415:2024-12; Informationstechnik, Automatische Identifikation und Datenerfassungsverfahren - Testspezifikation für die Druckqualität von Barcodesymbolen - 2D-Symbole
- ISO/IEC 29158:2025-03; Informationstechnik - Automatische Identifikation und Datenerfassungsverfahren - Qualitätsrichtlinie für die Direktmarkierung von Teilen (DPM)
- DIN EN ISO 10993-2:2023-02 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 2: Tierschutzbestimmungen
- DIN EN ISO 10993-5:2009-10 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität
- DIN EN ISO 10993-9:2022-03: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten
- DIN EN ISO 10993-10:2023-04: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Hautsensibilisierung
- DIN EN ISO 10993-12:2021-08: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien
- DIN EN ISO 10993-17:2024-02: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen

- DIN EN ISO 10993-18:2023-11: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen
- ISO/TR 10993-22:2017-07: Biological evaluation of medical devices – Part 22: Guidance on nanomaterials
- Ph. Eur. 1774 Chitosanhydrochlorid
- Ph. Eur. 0253 Ascorbinsäure
- Ph. Eur. 0460 Weinsäure
- Ph. Eur. 0434 Hochdisperses Siliciumdioxid
- Ph. Eur. 0316 Mikrokristalline Cellulose
- Ph. Eur. 0229 Magnesiumstearat
- Ph. Eur. 0099 Wasserfreies Natriumsulfat
- Ph. Eur. 2.02.24.00 2.2.24 IR-Spektroskopie
- Ph. Eur. 2.09.34.00 2.9.34 Schütt- und Stampfdichte von Pulvern
- Ph. Eur. 2.09.12.00 2.9.12 Siebanalyse
- Ph. Eur. 2.09.38.00 2.9.38 Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben
- Ph. Eur. 2.02.32.00 2.2.32 Trocknungsverlust
- USP Monographie Chitosan
- USP ⟨61⟩ MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS
- USP ⟨62⟩ MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS_TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS
- USP ⟨211⟩ ARSENIC
- USP ⟨281⟩ RESIDUE ON IGNITION
- USP ⟨616⟩ BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS
- USP ⟨731⟩ LOSS ON DRYING
- USP ⟨786⟩ PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING
- USP ⟨852⟩ ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY
- USP ⟨911⟩ VISCOSITY—CAPILLARY METHODS

9. Histórico de revisões

Número da revisão do resumo	Data	Alterações	Validação por organismo notificado
Versão 01	09.06.2021	Conceção	☒ Sim Idioma: Alemão O Não
Versão 02	09.03.2022	Atualização das referências às normas harmonizadas aplicadas e CS, edição	O Sim Idioma: Alemão O Não
Versão 03	29.03.2023	Inclusão dos excipientes em comprimidos modificados, extensão das evidências clínicas referentes aos excipientes em comprimidos modificados, edição	☒ Sim Idioma: Alemão O Não
Versão 04	04.11.2024	Atualização, Atualização das provas clínicas, Redação Atualização dos dados monográficos	☒ Sim Idioma: Alemão O Não
Versão 05	25.03.2025	Atualização, especificação da advertência relativa a interações, revisão editorial	☒ Sim Idioma: Alemão O Não

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

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

Número de revisão: 05
Data: 25.03.2026

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

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

1. Identificação do produto e informações gerais

Nome comercial
As variantes da gama de produtos L112 podem ser comercializadas sob os seguintes nomes comerciais: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect.

Nome e endereço do fabricante
Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Alemanha

UDI-DI base
426010333L112T4

Ano de emissão do primeiro certificado (CE) do produto
2001

2. Utilização prevista do produto

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

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

Indicações e grupo-alvo
Para o tratamento de excesso de peso e obesidade

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

Recomendação de administração
2 comprimidos 2 x por dia.

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

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

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

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

3. Descrição do medicamento

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

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

Excipientes: Ácido ascórbico, ácido tartárico, excipientes para comprimidos (estearato de magnésio vegetal, celulose vegetal, sulfato de sódio, dióxido de silício)

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

Modo de ação
O componente principal dos produtos da gama de produtos L112 é a fibra alimentar ativa poliglicosamina L112. É de origem natural e, devido à sua elevada capacidade de ligação lipídica, consegue ligar grandes quantidades de lípidos (gorduras, ácidos gordos e colesterol) no sistema digestivo. Na presença da glicosamina L112, a absorção normalmente muito eficiente de gorduras no intestino delgado através da

parede intestinal é visivelmente reduzida. A L112 influencia principalmente o excesso de peso, que é causado por uma alimentação rica em gorduras como carne, enchidos, manteiga, queijo, batatas fritas de pacote, nozes, bolos ou gelado. Outros componentes nutricionais como, por exemplo, açúcar, hidratos de carbono, proteína ou álcool não são ligados. Estas calorias devem ser reduzidas, visto que, caso contrário, estarão totalmente disponíveis ao organismo.

4. Riscos e advertências

Riscos e efeitos indesejáveis

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

Efeitos secundários:
A fim de avaliar a frequência dos efeitos secundários, são registadas todas as notificações de efeitos secundários dos doentes ou dos profissionais de saúde e comparadas com o número de embalagens comercializadas no mesmo período de tempo. Os efeitos secundários são considerados “muito raros” se em 10 000 embalagens comercializadas for recebida, no máximo, uma notificação.

A toma de produtos da gama de produtos L112 pode provocar uma alteração transitória da consistência das fezes. Em casos muito raros foram notificados problemas digestivos (obstipação, flatulência, inchaço abdominal), principalmente com a ingestão insuficiente de líquidos. A frequência é inferior a 1:10 000 por embalagem comercializada.

Em casos muito raros podem ocorrer reações alérgicas a um dos componentes ou no caso de uma alergia existente a ácaros do pó (os sintomas podem ser: erupção cutânea, edemas, prurido, náuseas, vómitos, diarreia). A frequência é inferior a 1:10 000 por embalagem comercializada.

No caso de ocorrência de efeitos secundários e interações, recomenda-se a descontinuação dos produtos da gama de produtos L112 e, se necessário, consultar um médico ou farmacêutico. Caso observe um agravamento do seu estado de saúde relacionado com a utilização de produtos da gama de produtos L112, notifique-o ao fabricante Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg e à autoridade competente.

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

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

Advertências e precauções

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

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

Manter fora do alcance das crianças.

Contém fibra alimentar de origem animal.

Precauções:
Os comprimidos devem ser tomados sem mastigar com bastantes líquidos de baixo teor calórico (mín. 250 ml) de forma a garantir o transporte para o estômago. Uma vez que a gama de produtos L112 é preparação rica em fibras alimentares, preste atenção a uma ingestão suficiente de líquidos de pelo menos 2 litros por dia.
Para assegurar a necessidade de ácidos gordos essenciais, bem como de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), recomenda-se tomar os produtos da gama de produtos L112 apenas a 2 das 3 refeições principais. Além disso, deve ingerir-se diariamente pelo menos uma refeição com gorduras de elevada qualidade, as quais fornecem ao organismo vitaminas lipossolúveis e ácidos gordos essenciais.

Aspetos de segurança relevantes adicionais
Até à data, existiu um caso de uma FSCA (Field Safety Corrective Action = ação corretiva de segurança):
Data: 07-08-2008
N.º de caso BfArM: 2977/08; Número de relatório NCA: DE-BfArM-2008-09-22-119
Ação de recolha devido a contaminação microbiana fora dos valores limite
Os lotes afetados foram recolhidos do mercado na sua totalidade e eliminados, tendo sido efetuada uma análise das causas. Foram implementadas medidas alargadas e adicionais para garantir a segurança microbiológica em todo o processo de produção. Foram implementados testes adicionais no processo de produção.

5. Dados clínicos para a documentação da segurança e eficácia

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

Estudo a longo prazo durante 12 meses
Num estudo a longo prazo durante 12 meses, 50 participantes receberam L112 (2 comprimidos 2 x por dia) e 50 participantes receberam placebo. A todos os 100 participantes foi solicitada a redução da ingestão de calorias e o aumento da atividade física. Estas alterações no comportamento foram controladas de 3 em 3 meses. 49 participantes do grupo de L112 e 48 do grupo de placebo concluíram o estudo, três participantes (1 do grupo de L112 e 2 do grupo de placebo) interromperam o estudo. No prazo de um ano, os doentes com L112 perderam em média 12 kg (12,7%). No grupo de placebo perderam apenas 8 kg (8,4%). O perímetro abdominal diminuiu com L112 em aproximadamente 13 cm, no grupo de placebo em 10,2 cm. Estas diferenças foram estatisticamente significativas. Em ambos os grupos, a alteração mais acentuada ocorreu nos primeiros 6 meses. Além disso, certos valores sanguíneos, considerados fatores de risco para doenças cardiovasculares, desenvolveram-se de forma significativamente mais positiva com L112 do que no grupo de controlo. O colesterol LDL considerado crítico diminuiu neste estudo com L112 12,9%, no grupo com placebo apenas 5,3%.

Este estudo clínico de alta qualidade e de longo prazo demonstra que a utilização da gama de produtos L112 provoca uma redução de peso estatisticamente significativa e clinicamente relevante quando utilizada em conformidade com as instruções de utilização. Os requisitos relacionados com o benefício clínico foram cumpridos: A percentagem de indivíduos que alcançaram uma redução de peso de 5% foi significativamente mais elevada no grupo de L112 do que no grupo de placebo. O objetivo de uma redução de peso de 5% foi alcançado por mais participantes mais cedo com L112 do que com placebo: Após 3 meses, 55% dos participantes com L112 e 17% dos participantes com placebo tinham alcançado uma redução de peso de 5%. Após 6 meses, quase todos os participantes com L112 tinham alcançado o marco dos 5% (98%), no grupo de placebo apenas 67%. No final do estudo, a utilização da linha de medicamentos L112 provocou uma redução de peso claramente superior no grupo de L112.

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

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

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

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

Comparação com Orlistat (60 mg)
Orlistat é um medicamento para o tratamento da obesidade. Reduz a absorção de gordura e, desse modo, a absorção de energia a partir do intestino através da inibição de enzimas de decomposição de gordura.

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

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

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

L112 juntamente com fórmula dietética

Neste estudo participaram 120 indivíduos com excesso de peso e obesidade. O estudo durou 12 semanas. Como mudança alimentar básica, todos os doentes ingeriam um substituto de refeição (fórmula dietética rica em proteínas) uma vez por dia. Além disso, os participantes tomavam 1 x 2 comprimidos de L112 ou de placebo. Ambos os grupos alcançaram uma visível redução de peso. No grupo de L112, os participantes perderam -5,5 ± 3,8 kg, no grupo de placebo -4,7 ± 3,9 kg. No grupo de L112, a redução de peso foi 0,74 kg superior à do grupo de placebo. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. A administração adicional de L112 foi mais eficaz na redução dos valores da glicemia e de gordura no sangue do que a fórmula dietética por si só: HbA1c (um valor que regista a carga de glucose durante um período de tempo mais longo), colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos (TAG) reduziram significativamente mais no grupo de L112.

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

Comparação de comprimidos de L112 com vários excipientes de compressão

Neste estudo participaram 45 participantes com excesso de peso, 34 homens e 11 mulheres. Num primeiro período de 4 semanas, todos os participantes seguiram um programa para a alteração do estilo de vida com uma redução da ingestão calórica e de sódio com os alimentos e aumentaram o exercício físico (tratamento padrão).

Imediatamente a seguir a este período, seguiu-se um segundo período de 4 semanas no qual os participantes continuaram com o tratamento padrão e receberam adicionalmente, de forma aleatória, o medicamento existente (PGA) ou o medicamento com nova formulação de excipientes (PGB). Os comprimidos foram administrados na mesma dosagem de 4 comprimidos de 750 mg (2 x 2) antes das refeições principais.

Já nas primeiras 4 semanas, o peso corporal diminuiu em ambos os grupos em aproximadamente 1,6 kg. Na fase seguinte de tratamento de 4 semanas, verificou-se em ambos os grupos uma redução adicional estatisticamente significativa de 3,5 kg (PGA) a 3,7 kg (PGB). Os outros valores medidos, como perímetro abdominal, massa gorda e determinados valores sanguíneos, considerados fatores de risco de doenças cardiovasculares, diminuíram de forma comparável e significativa em ambos os grupos. Não foram notificados efeitos secundários ou alterações nas fezes, para além de casos muito raros de meteorismo transitório, que foram clinicamente irrelevantes.

Este estudo demonstrou que ambas as formulações podem ser consideradas equivalentes. No entanto, o período de estudo de quatro semanas foi demasiado curto para tirar conclusões gerais sobre a eficácia, e os participantes correspondiam apenas parcialmente a utilizadores típicos.

Estudo de três meses com novos excipientes de compressão
Neste estudo participaram 150 doentes com excesso de peso e obesidade num centro de estudos italiano. Todos os participantes receberam aconselhamento individual de nutrição e alteração do estilo de vida. Os doentes receberam 2 x 2 comprimidos de 750 mg da linha de medicamentos L112 com excipientes novos ou 2 x 2 comprimidos de placebo durante um período de 90 dias. Dos 150 participantes, 119 (58 no grupo da linha de medicamentos L112, 61 no grupo de placebo) concluíram o estudo. Os doentes que apresentavam uma infeção por COVID-19 foram excluídos do estudo.

Apesar destas restrições, os doentes com L112 alcançaram uma redução de peso claramente superior à do grupo de placebo: Os doentes que tomaram L112 durante 3 meses perderam em média 3,71 kg, os doentes com placebo apenas 1,12 kg. A tolerabilidade foi semelhante em ambos os tratamentos, sem efeitos secundários no grupo de placebo e um caso de impactação fecal no grupo de L112. Não foram detetadas alterações derivadas da toma de L112 entre as vitaminas lipossolúveis (A, E, D3 e K1).

No total, com alterações no estilo de vida comparáveis, os doentes com L112 perderam pelo menos três vezes mais peso do que os doentes com placebo. Esta é uma melhoria notável, tendo em conta a duração relativamente curta do tratamento.

Este trabalho foi publicado: Rondanelli et al.: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Effect on the Weight of a Medical Device with Polyglucosamine L112 in a Group of Overweight and Obese Subjects. Nutrients 2023, 15, 3516. DOI 10.3390/nu15163516

Resultados do inquérito aos utilizadores de 2020-2023
Para determinar ativamente a segurança e as condições de utilização da linha de medicamentos L112 em contexto real, foi recolhida a avaliação dos utilizadores através de um inquérito online. Para isso, foram colocados folhetos com códigos QR nas caixas dobráveis de vários tamanhos. Os códigos QR permitem o acesso a um inquérito online, no qual são recolhidos dados anonimizados relativos aos utilizadores, à segurança e às condições de utilização, entre outros.

Os dados do inquérito aos doentes mostram que o desempenho aqui apresentado se situa dentro dos valores comprovados em estudos clínicos. Por conseguinte, pode presumir-se que os resultados obtidos em estudos clínicos também podem ser alcançados em contexto real. A frequência dos efeitos secundários notificados demonstra que a relação benefício-risco permanece favorável.

Vigilância pós-comercialização

Para averiguar ativamente a segurança e condições de toma da série do produto L112 no dia a dia, recolheu-se novamente o feedback dos utilizadores através de um inquérito online. No primeiro semestre de 2024, foram inseridos códigos QR nas caixas de dobrar dos vários tamanhos de comprimidos com a formulação de 2020. Tal como no inquérito aos utilizadores de 2020, os códigos QR permitem o acesso a um inquérito online que possibilita recolher dados sobre os utilizadores, segurança e condições de toma, entre outros dados, de forma anónima.
As informações sobre os efeitos secundários e segurança serão analisadas regularmente, a fim de se poderem adotar as medidas necessárias.

Resumo geral da eficácia e segurança clínicas

A finalidade prevista da gama de produtos L112:

“Aglutinante lipídico
- para redução de peso
- para controlo de peso

com efeito concomitante de redução do colesterol LDL”

no grupo-alvo
“Adultos com um índice de massa corporal (IMC) igual e superior a 25.”

para a indicação
“Para o tratamento de excesso de peso e obesidade.”

é claramente demonstrada pelos dados clínicos identificados e avaliados. Neste grupo de doentes, a utilização dos produtos L112 conduz a um benefício clínico clinicamente relevante e claramente comprovável na redução de peso. O benefício clínico alcançado é da ordem de grandeza dos efeitos alcançados com medicamentos não sujeitos a receita médica. Isto deve-se a um mecanismo de ação puramente físico da poliglicosamina L112. Este efeito é independente dos excipientes de compressão utilizados, pelo que a formulação de 2020 também pode reivindicar esta finalidade prevista e indicação.

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

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

6. Alternativas terapêuticas

Discuta os métodos de tratamento alternativos com o seu médico ou farmacêutico, que pode ter em conta a sua situação pessoal.
O tratamento para controlo de peso compreende duas fases importantes: uma fase de perda de peso e uma fase de estabilização a longo prazo do peso corporal. Ambas são importantes para o sucesso a longo prazo do tratamento.

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

- tratamentos conservadores e
- tratamentos invasivos.

Os tratamentos invasivos (intervenções endoscópicas como balão gástrico ou cirurgias para o tratamento de excesso de peso) são, segundo a diretriz da Deutschen Adipositas Gesellschaft, apenas recomendados a pessoas com obesidade de classe III (IMC ≥ 40 kg/m^2) ou classe II (IMC 35,0 – 39,9 kg/m^2) com doenças importantes relacionadas com a obesidade.

Tratamento conservador de excesso de peso e obesidade

A terapêutica base de cada tratamento de excesso de peso e obesidade é composta por uma alteração da alimentação, da atividade física e do comportamento. Quanto peso pode ser perdido com a terapia base depende muito das medidas exatas que forem tomadas. As diretrizes consideram que uma perda de peso superior a 5% relativamente ao peso inicial traz benefícios para a saúde em pessoas com um IMC de até 35 kg/m².

O aconselhamento nutricional resulta, em média, numa redução de peso de 6% em 12 meses. Com a aplicação da terapêutica de base, que consiste em alterações na alimentação, na atividade física e no comportamento, espera-se uma redução média do peso corporal entre 1% e 6,5%. Tal é demonstrado por meta-análises de estudos muito heterogéneos.

As aplicações digitais de saúde (DiGAs) implementam esta terapêutica de base recomendada em formato digital, apoiando a alteração da alimentação, a atividade física e a terapia comportamental, por exemplo, através de uma aplicação no smartphone.

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

Opções de tratamentos adjuvantes

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

Terapêuticas adjuvantes com medicamentos

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

Entre as abordagens conservadoras, a abordagem que envolve a utilização de medicamentos é a que apresenta os riscos possivelmente mais elevados devido à ação farmacológica e aos efeitos secundários associados. Assim, segundo a opinião concordante das sociedades científicas (diretriz 2024 da DAG), esta abordagem não é útil em indivíduos com excesso de peso sem doenças associadas à obesidade. Esta recomendação só se torna inválida quando o perfil de segurança de uma terapêutica medicamentosa é comprovadamente muito baixo. Por consequência, em 2009, a substância ativa orlistato foi libertada da obrigação de prescrição em toda a Europa devido ao seu perfil de segurança favorável e encontra-se agora disponível para doentes com excesso de peso e obesidade como terapêutica adjuvante, já durante a terapêutica base.

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

7. Perfil sugerido e formação dos utilizadores

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