

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

# Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti linije proizvoda L112

Referentni broj proizvođača za SSCP: L112\_310\_V3

## 1. Identifikacija proizvoda i opće informacije

### 1.1. Trgovački naziv proizvoda

Inačice proizvoda iz linije L112 mogu se prodavati pod sljedećim trgovačkim nazivima: formoline, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan

### 1.2. Naziv i adresa proizvođača

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Njemačka

### 1.3. Jedinstveni registracijski broj (SRN) proizvođača

DE-MF-000006199

### 1.4. Osnovni UDI-DI

426010333L112T4

### 1.5. Opis nomenklature medicinskog proizvoda

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

### 1.6. Klasa proizvoda

Klasa III

### 1.7. Godina u kojoj je izdan prvi certifikat (CE) za proizvod

2001.

### 1.8. Ovlašteni predstavnik

Nije primjenjivo

### 1.9. Prijavljeno tijelo

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

## 2.2. Predviđena namjena proizvoda

### 2.1. Namjena

Proizvodi iz linije L112 veziva su lipida namijenjena za mršavljenje i kontrolu težine uz popratni učinak snižavanja LDL-kolesterola.

Proizvodi iz linije L112 fizičkim vezanjem smanjuju probavljivost lipida te time dovode do smanjenog unosa kalorija. Na taj način potiču mršavljenje, održavanje smanjene tjelesne težine i smanjenje razine LDL-kolesterola.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

## 2.2. Indikacije i ciljna skupina

Liječenje prekomjerne težine i pretilosti

Proizvodi iz linije L112 namijenjeni su odraslim osobama s indeksom tjelesne mase (engl. Body-Mass-Index, BMI) iznad 25 u kombinaciji s prehranom sa smanjenim unosom kalorija.

### Preporučeni unos:

2 x 2 tablete dnevno.

Tablete treba uzimati cijele s puno niskokalorične tekućine (najmanje 250 ml) kako bi se osiguralo da dopiju do želuca. Budući da se kod linije proizvoda L112 radi o pripravku bogatom vlaknima, pobrinite se da pijete barem 2 litre tekućine dnevno.

Za kontrolu težine doza se može smanjiti na 2 tablete dnevno.

## 2.3 Kontraindikacije

Proizvode iz linije L112 ne bi smjele uzimati:

- osobe s poznatom alergijom na rakove ili bilo koji drugi sastojak proizvoda
- pothranjene osobe (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)
- trudnice i dojilje
- osobe s kroničnim zatvorom, crijevnom opstrukcijom itd. i
- osobe koje dugoročno uzimaju lijekove koji uzrokuju smanjenu aktivnost crijeva.

## 3. Opis proizvoda

### 3.1 Opis proizvoda

Liniju proizvoda L112 čine bikonveksne tablete težine od 500 mg ili 750 mg. Postotni udio sastojaka isti je za obje veličine. To znači da tableta od 750 mg sadržava 50 % više aktivnih vlakana. Preporučujemo veću inačicu za osobe čija je tjelesna težina veća od 75 kg.

#### Sastav:

Aktivno vlakno poliglukozamin L112 (73%): specifikacija L112 β-1,4-polimera D-glukozamina i N-acetil-D-glukozamina iz oklopa rakova

Pomoćne tvari: askorbinska kiselina, vinska kiselina, pomoćne tvari za tabletiranje (biljni magnezijev stearat, biljna celuloza, natrijev sulfat, silicijev dioksid)

Ove tablete pakirane su u blistere. Blisteri se nalaze u preklopnoj kutiji zajedno s uputama za uporabu.

Glavni sastojak proizvoda iz linije L112 neprobavljivo je aktivno vlakno poliglukozamin L112. Prirodno je podrijetla, a zbog svoje velike sposobnosti vezanja masti u probavnom traktu može vezati velike količine lipida, odnosno masti, masnih kiselina i kolesterola. Apsorpcija masti, koja se inače vrlo učinkovito odvija putem stijenke tankog crijeva, značajno je smanjena u prisutnosti poliglukozamina L112. L112 prvenstveno utječe na pretilost uzrokovanu konzumacijom prehrane bogate masnoćama kao što su masno meso, kobasice, maslac, sir, čips, orašasti plodovi, kolači ili sladoled. Drugi prehrambeni sastojci kao što su šećer, ugljikohidrati, bjelančevine ili alkohol ne vežu se; unos tih kalorija treba smanjiti jer će inače biti potpuno dostupne tijelu.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Uzimanje linije proizvoda L112 ne preporučuje se uz obroke bogate vitaminima (kao što su salate ili povrće) s visokokvalitetnim uljima ili omega-3 masnim kiselinama (losos i tomu slično) jer se vitamini topivi u mastima i esencijalne masne kiseline mogu djelomično vezati.

### 3.2 Upućivanje na prethodne inačice

Tvrtka Biomedica Pharma-Produkte GmbH 2001. godine prvi je put na tržište stavila medicinski proizvod iz linije L112 kao medicinski proizvod s oznakom CE. To je uslijedilo nakon završetka postupka ocjenjivanja sukladnosti, koji je provelo prijavljeno tijelo mdc medical device certification GmbH (CE 0483). Od tada se kvalitativni i kvantitativni sastav poliglukozamina L112, askorbinske i vinske kiseline bitan za učinkovitost nije promijenio.

Godine 2003. proizvod je reklasificiran i obavljen je postupak ocjenjivanja sukladnosti za proizvod klase III.

Od 2005. proizvođač je tvrtka Certmedica International GmbH.

Kada je 2012. proizvodni proces prebačen na postupak izravne kompresije, ukinuta je samo uporaba pomoćnih tvari za granulaciju, dok je receptura tableta ostala nepromijenjena.

U 2017. godini proizvodni program proširen je tabletom ukupne težine 750 mg, čiji je relativni sastav identičan bikonveksnoj tableti od 500 mg.

Postupak ocjenjivanja sukladnosti u skladu s Uredbom (EU) 2017/745 u pogledu tehničke dokumentacije uspješno je dovršen u listopadu 2021., a u pogledu upravljanja kvalitetom za obje verzije (bikonveksna tableta od 500 mg; bikonveksna tableta od 750 mg) u veljači 2022. godine.

U međuvremenu je za obje veličine tableta razvijena inačica s neznatno prilagođenom formulacijom pomoćnih tvari. Više se ne upotrebljavaju pomoćne tvari za tabletiranje natrijeva kroskarmeloza i povidon; sada se upotrebljava natrijev sulfat. Sastav naveden pod 3.1 odgovara toj prilagođenoj formulaciji.

Linija proizvoda L112 stavlja se na tržište u različitim inačicama (veličine pakiranja, nacionalni jezici, trgovački nazivi, količina djelatne tvari). Prodajne aktivnosti tvrtke Certmedica GmbH usmjerene su na Njemačku i Austriju. Tvrtka uz to u proteklih 20 godina opskrbljuje lokalne distributere u 31 zemlji.

Od 2001. godine prodani su milijuni inačica proizvoda iz linije L112 te su se pokazali sigurnima i učinkovitima.

### 3.3 Opis pribora s kojim se proizvod treba upotrebljavati

Medicinski proizvodi iz linije L112 upotrebljavaju se bez dodatnog pribora.

### 3.4 Opis drugih proizvoda ili uređaja s kojima se proizvod treba zajedno upotrebljavati

Medicinski proizvodi iz linije L112 ne upotrebljavaju se u kombinaciji s drugim proizvodima ili uređajima.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

## 4 Rizici i upozorenja

### 4.1 Rizici i neželjeni učinci

#### Nuspojave

Uzimanje proizvoda iz linije L112 može privremeno uzrokovati promjenu konzistencije stolice. U vrlo rijetkim slučajevima zabilježene su probavne tegobe (zatvor, nadutost, osjećaj sitosti), i to uglavnom zbog nedovoljnog unosa tekućine. Nuspojave na mjestu djelovanja (u probavnom traktu) javljaju se u izoliranim slučajevima i blagog su intenziteta. Učestalost je manja od 1 : 10.000 po prodanom pakiranju.

U vrlo rijetkim slučajevima moguće su alergijske reakcije na neki od sastojaka ili kod osoba s postojećom alergijom na grinje iz kućne prašine (mogući simptomi su: osip, oticanje, svrbež, mučnina, povraćanje, proljev).

Nuspojave sa simptomima alergijske reakcije javljaju se u izoliranim slučajevima i blagog su intenziteta. Učestalost je manja od 1 : 10.000 po prodanom pakiranju.

Od stavljanja proizvoda u promet do danas za liniju proizvoda L112 nisu zabilježene ozbiljne alergijske reakcije; istraživanjima u okviru upravljanja rizikom nisu dobiveni dokazi o povezanosti između anafilaktičkog šoka i uzimanja hitozana kroz usta.

Međutim, takva je reakcija teoretski moguća u osoba alergičnih na rakove. Stoga je linija proizvoda L112 kontraindicirana za osobe s poznatom preosjetljivošću ili alergijskom reakcijom na rakove ili bilo koji drugi sastojak proizvoda.

Najčešće su nuspojave probavne tegobe blage i privremene prirode te reakcije nepodnošljivosti.

U sljedećoj tablici prikazana je učestalost prijavljenih nuspojava za pakiranja stavljena u promet.

Tablica 1. Nuspojave povezane s proizvodima linije L112

Nuspojave (IMDRF* šifra)	Reporting Day + preceding 12 months (N)	N – 12 months (N2)	N2 – 12 months (N3)	N3 – 12 months (N4)
	2022.	2021.	2020.	2019.
probavne tegobe (E10)	0,0045 %	0,0034 %	0,0032 %	0,0015 %
alergijska reakcija (E04)	0,0011 %	0,0012 %	0,0012 %	0,0021 %
opće stanje (E23)	0,0004 %	0,0008 %	0,0014 %	0,0004 %
ostalo (E24)	0 %	0,0001 %	0 %	0 %

\*IMDRF = International Medical Device Regulators Forum (Međunarodni forum regulatora medicinskih proizvoda) objavljuje šifre kliničkih znakova, simptoma i stanja za kategorizaciju događaja medicinskih proizvoda

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Kod prijavljenih nuspojava radi se o rijetkim pojedinačnim slučajevima. Nema očite skupine nuspojava ni trenda nuspojava. Prijavljene nuspojave bile su blagog intenziteta i reverzibilne.

#### **Interakcije:**

S obzirom na to da proizvodi iz linije L112 imaju sposobnost vezanja masti, osim prehrambenih masti mogu se vezati djelatne tvari lijekova topive u mastima (npr. lijekova protiv epilepsije, lijekova za razrjeđivanje krvi, hormonskih pripravaka, kontracepcijske pilule) ili vitamini topivi u mastima (A, D, E, K). Raspoloživost djelatnih tvari topivih u mastima (lipofilnih tvari) može biti smanjena. Preporučuje se pričekati najmanje četiri sata između uzimanja takvih pripravaka i proizvoda linije L112.

Uzimanje linije proizvoda L112 ne preporučuje se uz obroke bogate vitaminima (kao što su salate ili povrće) s visokokvalitetnim uljima ili omega-3 masnim kiselinama (losos i tomu slično), jer se vitamini topivi u mastima i esencijalne masne kiseline mogu djelomično vezati.

Ne postoje dokazi o pojavi interakcija između proizvoda linije L112 i lijekova. U dvama kliničkim ispitivanjima s linijom proizvoda L112 za procjenu tog svojstva u nekoliko djelatnih tvari bitnih u kliničkoj praksi nisu dobiveni nikakvi dokazi o značajnom riziku. Međutim, kako bi se rizik od takvih interakcija sveo na najmanju moguću mjeru, preporučuje se razmak od najmanje četiri sata između primjene proizvoda iz linije L112 i uzimanja drugih lijekova.

U slučaju pojave nuspojava ili interakcija, treba prekinuti primjenu proizvoda iz linije L112 te po potrebi zatražiti savjet liječnika ili ljekarnika. Ako primijetite ozbiljno pogoršanje svog zdravstvenog stanja u vezi s primjenom proizvoda iz linije L112, prijavite to proizvođaču Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, u Njemačkoj, te nadležnom tijelu.

## **4.2 Upozorenja i mjere opreza**

#### **Upozorenja:**

Proizvodi iz linije L112 u sljedećim se slučajevima smiju uzimati samo nakon savjetovanja s liječnikom:

- nakon dugotrajnog uzimanja lijekova,
- nakon teške gastrointestinalne bolesti i operacija na gastrointestinalnom traktu,
- kod starih osoba (preko 80 godina).

Čuvati izvan dohvata djece.

Sadržava vlakna životinjskog podrijetla.

#### **Mjere opreza:**

Tablete treba uzimati cijele s puno niskokalorične tekućine (najmanje 250 ml) kako bi se osiguralo da dospiju do želuca. Budući da se kod linije proizvoda L112 radi o pripravku bogatom vlaknima, pobrinite se da pijete barem 2 litre tekućine dnevno.

Kako bi se osiguralo zadovoljavanje potreba za esencijalnim masnim kiselinama i vitaminima topivim u mastima (A, D, E i K), preporučujemo uzimanje proizvoda iz linije L112 samo uz 2 od 3 glavna obroka. K tome, svaki dan treba konzumirati barem jedan obrok koji sadržava visokokvalitetna ulja,

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

koja organizam opskrbljuju vitaminima topivim u mastima i esencijalnim masnim kiselinama. Potreba za vitaminima može se nadopuniti i multivitaminским pripravkom.

Rizik da linija proizvoda L112 utječe na apsorpciju vitamina topivih u mastima (A, D, E i K) može se smatrati niskim. Ipak, pacijentima se može preporučiti uzimanje multivitaminškog preparata kako bi se osigurao odgovarajući unos vitamina. To je uobičajeno kod sličnih pripravaka koji također utječu na apsorpciju lipida.

#### 4.3 Ostali bitni sigurnosni aspekti, uključujući sažetak svih mjera (FSCA, uključujući FSN)

##### **Sigurnosna korektivna radnja (engl. Field Safety Corrective Action, FSCA):**

7. 8. 2008.

Broj slučaja pri institutu BfArM: 2977/08; broj izvješća pri nacionalnom nadležnom tijelu (engl. National Competent Authority, NCA): DE-BfArM-2008-09-22-119 Opoziv zbog mikrobne kontaminacije koja prelazi granične vrijednosti.

Zahvaćene serije u potpunosti su povučene s tržišta i uništene, te je provedena analiza uzroka. Poduzete su proširene i dodatne mjere za osiguranje mikrobiološke neškodljivosti kroz cijeli postupak proizvodnje. Obavljena su dodatna ispitivanja u postupku proizvodnje.

##### **Obavijest o sigurnosti na terenu (engl. Field Safety Notice, FSN):**

nema

## 5. Sažetak kliničke procjene i posttržišnog kliničkog praćenja

### 5.1 Sažetak kliničkih podataka istovjetnog proizvoda

Za utvrđivanje učinkovitosti nisu upotrijebljeni podaci o drugim proizvodima.

### 5.2 Sažetak kliničkih podataka iz provedenih ispitivanja

#### 5.2.1 Ispitivanje koje su proveli Cornelli et al. (2017.)

##### **Opis ispitivanja**

Cornelli et al. opisali su dvostruko slijepo, randomizirano i placebo kontrolirano dugoročno ispitivanje provedeno na 100 sudionika obaju spolova s indeksom tjelesne mase (u kg/m<sup>2</sup>) > 30 do < 35 (Cornelli et al. 2017.). Skupina od 50 sudionika godinu je dana liječena medicinskim proizvodom iz linije L112, uz režim doziranja od 2 x 2 tablete prije 2 glavna obroka dnevno. Skupina za usporedbu uzimala je placebo s usporedivim režimom doziranja. Sudionici su dobili upute da smanje svoj kalorijski unos za 10 % i povećaju razinu tjelesne aktivnosti za 9 metaboličkih jedinica po satu tjedno (9 MET-sati tjedno). Pridržavanje dijete provjeravano je svaka 3 mjeseca uz pomoć tjednog upitnika [Procjena unosa hrane (engl. food intake ability, FIA) na temelju 25 različitih porcija hrane]. Također su praćeni tjelesna težina, opseg struka, krvni tlak, glukoza, lipidi i visokoosjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP). Ispitivanje je registrirano na stranici clinicaltrials.gov kao U11111292405 (WHO).

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

### Rezultati:

Devedeset i sedam sudionika završilo je ispitivanje (49 u skupini koja je uzimala proizvode iz linije L112, 48 u skupini koja je uzimala placebo).

Smanjenje tjelesne težine u skupini koja je uzimala proizvode iz linije L112 iznosilo je 12,1 kg (12,7 %) u usporedbi s 8,0 kg (8,4 %) u skupini koja je uzimala placebo ( $P < 0,05$ ). Promjena tjelesne težine kod primjene proizvoda iz linije L112 također je bila brža ( $P < 0,05$ ) jer je gubitak težine u prvih 6 mjeseci iznosio 8,9 kg u usporedbi s 5,6 kg u skupini koja je uzimala placebo. Smanjenje tjelesne težine u objema je skupinama (3,2 kg kod primjene proizvoda iz linije L112 i 2,4 kg kod primjene placeba) bilo manje izraženo u drugoj polovici eksperimenta (od 6. do 12. mjeseca). Međutim, smanjenje tjelesne težine u skupini koja je uzimala proizvode iz linije L112 ponovno je bilo značajno ( $P < 0,05$ , Tukeyjev test). Samo 17 % (8 od 49) pacijenata u skupini koja je uzimala placebo postiglo je smanjenje tjelesne težine od 5 % nakon 3 mjeseca, dok je u skupini koja je uzimala proizvode iz linije L112 to smanjenje postiglo 55 % pacijenata (27 od 49); ta je razlika bila značajna ( $\chi^2 = 16,04$ ,  $P < 0,0001$ ). Nakon 6 mjeseci postoci su bili 67 %, odnosno 98 % ( $\chi^2 = 16,43$ ,  $P < 0,0001$ ).

Smanjenje indeksa tjelesne mase (BMI) bilo je slično smanjenju tjelesne težine i bilo je značajno za oba oblika liječenja ( $P < 0,05$ ). U prvih 6 mjeseci, smanjenje indeksa tjelesne mase (BMI) u skupini koja je uzimala poliglukozamin iznosilo je 3, nakon čega je uslijedila sporija stopa gubitka težine, te je nakon 12 mjeseci dosegla 4,3.

Smanjenje indeksa tjelesne mase (BMI) bilo je značajno niže u skupini koja je uzimala placebo ( $P < 0,05$ ) i rezultiralo je ravnijom krivuljom, te je nakon 12 mjeseci dosegnuto smanjenje od samo 2,8. Promjena opsega struka dosegla je 13,3 cm u skupini koja je uzimala proizvode iz linije L112 i 10,2 cm u skupini koja je uzimala placebo ( $P < 0,05$ ). U obama slučajevima najbrže smanjenje tjelesne težine zabilježeno je u prvih 6 mjeseci.

Važno je napomenuti da je detaljno bilježenje unosa hrane sudionika pokazalo da je razina ograničenja kalorija u ovom ispitivanju bila niska u usporedbi s drugim kliničkim ispitivanjima u kojima su se također ispitivali proizvodi iz linije L112.

Varijable za ukupni kolesterol (TC), kolesterol niske gustoće (LDL-C), kolesterol visoke gustoće (HDL-C) i trigliceride (TG) nisu postavljene kao primarne varijable. Budući da je učinkovitost hitozana u smanjenju koncentracija kolesterola poznata i dobro dokumentirana (Europska agencija za sigurnost hrane (engl. European Food Safety Authority, EFSA) dopušta primjenu hitozana za kontrolu kolesterola pod uvjetom da je dnevna doza  $\geq 3$  g, bez obzira o kojoj se vrsti hitozana radi), to ne ograničava vrijednost opaženih rezultata. Iako je doza poliglukozamina u ovom ispitivanju bila puno niža od one koju preporučuje Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA), a unos kolesterola vjerojatno smanjen zbog istovremene dijeta, uočena su značajno veća smanjenja vrijednosti ukupnog kolesterola (TC), kolesterola niske gustoće (LDL-C) i ukupnih triglicerida (TG) u skupini koja je uzimala proizvode iz linije L112.

### Zaključak autora:

Utvrđeno je da je linija proizvoda L112 učinkovitija u usporedbi s placebom u smanjenju tjelesne težine, opsega struka, glukoze, krvnog tlaka, lipida u plazmi i visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hs-CRP) kod umjereno pretilih osoba koje su smanjile unos kalorija za 10 % i blago povećale tjelesnu aktivnost. Praćenje prehrane pomoću upitnika za procjenu unosa hrane (FIA) poslužilo je kao učinkovit alat za pomoć u pridržavanju dijeta.

### Izvor:

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



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

**Sažetak:**

Ovo visokokvalitetno, dugoročno kliničko ispitivanje dokazuje da uporaba linije proizvoda L112 rezultira statistički značajnim i klinički relevantnim mršavljenjem kada se proizvodi upotrebljavaju kako je opisano u uputama za uporabu. Ispunjeni su zahtjevi za ostvarivanje kliničke koristi: udio ispitanika koji je postigao smanjenje tjelesne težine od 5 % bio je značajno veći u skupini koja je uzimala ispitivani lijek nego u skupini koja je uzimala placebo; više ispitanika ranije je postiglo taj cilj. Primjena linije proizvoda L112 rezultirala je značajno većim gubitkom tjelesne težine u skupini koja je uzimala ispitivani lijek, izmjenjenim na kraju ispitivanja. Također je dokazana sposobnost linije proizvoda L112 da smanji apsorpciju kolesterola iz hrane.

**5.2.2 Ispitivanje koje su proveli Willers et al. (2012.)****Opis ispitivanja**

Willers (Willers et al. 2012) je u ovo ispitivanje uključio 120 ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću. Kao osnovna promjena u prehrani, pacijenti su kao zamjenu za obrok jednom dnevno uzimali formulu bogatu bjelančevinama. Osim toga, polovica sudionika (n = 60) također je jednom dnevno uzimala dvije tablete iz linije proizvoda L112 (skupina koja je uzimala F+LA), dok je druga polovica (n = 60) uzimala dvije tablete placeba (skupina koja je uzimala F+P). Nije bilo predviđeno i/ili dokumentirano nikakvo daljnje ograničenje ni procjena unosa kalorija sudionika. Mjerenja su obavljena u 0., 6. i 12. tjednu kako bi se odredio odgovor na intervenciju.

**Rezultati:**

Obje skupine postigle su vrlo značajan ( $P < 0,001$ ) gubitak težine (skupina koja je uzimala F+LA:  $-5,5 \pm 3,8$  kg u odnosu na skupinu koja je uzimala F+P:  $-4,7 \pm 3,9$  kg, populacija za analizu svih podataka (engl. full analysis set, FSA)). Gubitak tjelesne težine u skupini koja je uzimala F+LA bio je za 0,74 kg veći nego u skupini koja je uzimala F+P, iako razlika između tih dviju skupina nije statistički značajna.

Došlo je do značajnog smanjenja vrijednosti HbA1c ( $P < 0,01$ ), ukupnog kolesterola ( $P < 0,001$ ), LDL-kolesterola ( $P = 0,002$ ) i triacilglicerola ( $P = 0,001$ ) u skupini koja je uzimala F+LA, dok u skupini koja je uzimala F+P nije bilo nikakvih promjena. Istraživanje je pokazalo da je dijeta s formulom sama ili u kombinaciji s linijom proizvoda L112 (2 tablete dnevno) učinkovito doprinijela smanjenju tjelesne težine. Dodavanje proizvoda iz linije L112 bilo je učinkovitije u smanjenju parametara glukoze i lipida u odnosu na dijetu u kojoj se uzimala samo formula.

**Zaključak autora:**

Kliničko ispitivanje pokazuje da je umjerena primjena strategije zamjene obroka u trajanju od dvanaest tjedana rezultirala značajnim gubitkom klinički relevantne tjelesne težine. Dodavanje tableta za adsorpciju lipida koje sadržavaju poliglukozamin iz linije proizvoda L112 (2 tablete dnevno) jednom obroku dnevno pokazalo je daljnji blagi, ali ne i značajan gubitak težine u usporedbi s placebo. Činjenica da je ova metoda liječenja povoljno djelovala na metabolizam ugljikohidrata i lipida i dovela do značajnog smanjenja vrijednosti HbA1c, inzulina, ukupnog kolesterola (TC), kolesterola niske gustoće (LDL-C) i triacilglicerola (TAG) možda je i važnija od gubitka težine.

**Izvor:**

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

**Sažetak:**

Iako ovo kliničko ispitivanje nije dokazalo učinkovitost linije proizvoda L112 u liječenju pretilosti, to ne dovodi u pitanje predviđenu namjenu medicinskog proizvoda, budući da je pacijentima davana samo polovica količine iz linije proizvoda L112 od one koja se upotrebljava za liječenje pretilosti.



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Ipak, u skupini koja je uzimala liniju proizvoda L112 zabilježeno je blago, ali ne i značajno izraženije smanjenje težine u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo. Taj rezultat pokazuje da klinički podaci opravdavaju predviđenu namjenu za pomoć pri kontroli težine.

### 5.2.3 Ispitivanje koje su proveli Pokhis et al. (2015.)

#### Opis ispitivanja:

Pokhis et al. primijenili su randomizirani, dvostruko slijepi, placebo kontrolirani ustroj u dvama ispitivačkim centrima (Pokhis et al. 2015). Sudionici su se podvrgnuli standardnoj terapiji, koja je obuhvaćala kombinaciju niskokalorične prehrane ostvarene dnevnim kalorijskim deficitom (500 kalorija) i povećane dnevne tjelesne aktivnosti (7 MET-sati tjedno).

Pacijenti su nasumično odabrani za primanje standardne terapije i placeba (ST + PL) odnosno standardne terapije i proizvoda iz linije L112 (ST + PG). Sudionici su dobili uputu da tijekom najmanje 24 tjedna uzimaju 2 x 2 tablete, i to prije dvaju obroka s najvećim udjelom masti. Kao primarni ciljni kriteriji upotrijebljeni su tjelesna težina, indeks tjelesne mase (BMI), opseg struka i vrijeme potrebno za smanjenje tjelesne težine od 5 % (5R).

#### Rezultati:

Od prvobitno uključenih 115 pacijenata, šest nije zadovoljilo kriterije uključivanja u pogledu indeksa tjelesne mase (BMI), a dvoje je prisustvovalo samo posjetima za uključivanje. Tih osam pacijenata isključeno je iz populacije predviđene za liječenje (engl. Intention to treat, ITT). Prosječni gubitak težine tijekom 25 tjedana u ITT populaciji (N = 107) iznosio je 5,8 +/- 4,09 kg u skupini koja je primala ST + PG u odnosu na 4,0 +/- 2,94 kg u skupini koja je primala ST + PL (pU = 0,023; pt = 0,010). Nakon 25 tjedana 34 sudionika postigla su smanjenje tjelesne težine od 5 % u skupini koja je primala ST + PG (64,1 %) u usporedbi sa samo 23 sudionika u skupini koja je primala ST + PL (42,6 %) (ITT) (p Fisher = 0,033). Mršavljenje hipokaloričnim dijetama pokazalo se učinkovitim. Dodatni učinak poliglukozamina u kombinaciji sa standardnom terapijom može rezultirati značajno boljim gubitkom težine u odnosu na placebo. Vanjska valjanost iskazanih podataka i nalaza potvrđena je činjenicom da je skupina koja je uzimala ST + PL doživjela gubitak tjelesne težine usporediv s prehrambenom intervencijom razine 1, prema smjernicama odgovarajućih udruga (Njemačka udruga za proučavanje pretilosti, 2019.).

#### Zaključci autora:

Sudionici koji su primali ST + PG imali su značajan gubitak težine od dodatnih 1,8 kg u usporedbi s kontrolnim sudionicima koji su primali ST + PL.

#### Izvor:

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.

#### Sažetak

Ovo visokokvalitetno kliničko ispitivanje u trajanju od 25 tjedana dokazuje da uporaba linije proizvoda L112 rezultira statistički značajnim i klinički relevantnim smanjenjem tjelesne težine kada se proizvodi uzimaju kako je opisano u uputama za uporabu. Dodatna korist postignuta uporabom linije proizvoda L112 dovodi do jasne superiornosti u postizanju ciljnog kriterija, odnosno smanjenja težine od 5 %. To dokazuje kliničku korist uporabe linije proizvoda L112 uz osnovnu terapiju.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

#### 5.2.4 Ispitivanje koje su proveli Stoll et al. (2017.)

##### Opis ispitivanja:

Šezdeset i četiri osobe s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretile osobe uključene su u dvostruko slijepo ispitivanje provedeno u dvama ispitivačkim centrima (Stoll et al. 2017). Jedan centar bio je u Njemačkoj [centar 1], a drugi u Italiji [centar 2]. Ispitanicima (26 u centru 1 i 38 u centru 2) je preporučeno da održavaju kalorijski deficit od oko 2000 kJ dnevno i da povećaju svoju tjelesnu aktivnost na 3 metaboličke jedinice po satu (MET-sata) dnevno. U obama centrima ispitanici su randomizirani te su tijekom razdoblja od 12 tjedana liječeni proizvodima iz linije L112 (2 x 2 tablete) ili orlistatom (3 x 1 kapsula). Iako su se u skupini koja je uzimala ispitivani lijek i skupini koja je uzimala placebo upotrebljavali različiti farmaceutski oblici, radi osiguravanja uspješnog zasljepljivanja pacijenata i liječnika upotrijebljen je ustroj s dvostrukim placebo. Svaki je sudionik morao uzeti dvije tablete i jednu kapsulu prije svakog od tri glavna dnevna obroka (doručak, ručak, večera). Kako bi se osiguralo pridržavanje preporučenog doziranja, pacijenti u skupini koja je uzimala liniju proizvoda L112 ujutro su uzimali tablete placeba, što je rezultiralo dozom od 2 x 2 tablete u skupini koja je uzimala ispitivani lijek. Glavnom varijablom smatrao se gubitak težine, zajedno sa smanjenjem od 5 posto (%) tjelesne težine (5R). Kao sekundarne varijable upotrijebljeni su indeks tjelesne mase (BMI) i opseg struka.

##### Rezultati

Pokazala se značajna razlika u gubitku težine između dviju skupina: 6,7 +/- 3,14 kilograma (kg) u skupini koja je uzimala liniju proizvoda L112 naspram 4,8 +/- 2,24 kg u skupini koja je uzimala orlistat (t-test p < 0,05). Smanjenje indeksa tjelesne mase (BMI) i opsega struka također je bilo dosljednije pri liječenju linijom proizvoda L112 u odnosu na orlistat (t-test p < 0,05). Kod ispitanika koji su postigli 5R nije utvrđena značajka razlika (70 % u skupini koja je uzimala liniju proizvoda L112 i 55 % u skupini koja je uzimala orlistat; hi-kvadrat p > 0,05). Primjena linije proizvoda L112 nakon ograničenja energetskeg unosa i povećanja tjelesne aktivnosti učinkovitije smanjuje tjelesnu težinu, indeks tjelesne mase (BMI) i opseg struka u odnosu na orlistat. Iako su obje skupine dobile uputu da se pridržavaju dijete s ograničenim unosom kalorija uz povećanu tjelesnu aktivnost, u obama je centrima, unatoč većem unosu ugljikohidrata u Italiji (centar 2), uočen dodatni gubitak težine od 1,6 kilograma (kg) u skupini koja je uzimala liniju proizvoda L112, u usporedbi sa skupinom koja je uzimala orlistat (6,2 +/- 3,46 u odnosu na 4,6 +/- 2,36 kg).

##### Zaključci autora:

Tipična talijanska prehrana obično je bogata ugljikohidratima, dok Nijemci imaju tendenciju konzumiranja obroka s više masti. To dovodi do pretpostavke da linija proizvoda L112 ograničava apsorpciju masti i ugljikohidrata, što bi objasnilo usporedivo učinkovito mršavljenje sudionika u Italiji.

##### Izvor:

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.

##### Sažetak:

Ovo visokokvalitetno kliničko ispitivanje koje je trajalo 12 tjedana pokazuje da se primjenom linije proizvoda L112 prema rasporedu doziranja navedenom u uputama za uporabu učinkovitije smanjuju tjelesna težina, indeks tjelesne mase (BMI) i opseg struka u odnosu na odobreni lijek orlistat. Smanjenje tjelesne težine odnosno uspjesi u gubitku tjelesne težine (5R) postignuti u kontrolnoj skupini koja je uzimala ispitivani lijek u rasponu je koji je opisan kao očekivani učinak lijeka. Time se dokazuje da je ustroj ispitivanja u načelu prikladan za utvrđivanje kliničkih učinaka. Ispitivanje je pokazalo važnu kliničku korist linije proizvoda L112 u pogledu mršavljenja. Učinci postignuti linijom proizvoda L112 za parametar 5R također su bili bolji, ali razlika nije bila statistički značajna.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

### 5.2.5 Ispitivanje koje su proveli Belcaro et al. (2020.)

#### Opis ispitivanja:

Odabrano je 58 ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i indeksom tjelesne mase (BMI)  $> 26 < 30$ , od kojih je 45 uključeno u ispitivanje: 34 muškarca i 11 žena u dobi od 40 do 50 godina. Ispitivanje je započelo početnom uvodnom fazom od 4 tjedna, u kojoj su ispitanici nasumično podijeljeni u dvije skupine od 23 odnosno 22 ispitanika. Obje skupine slijedile su identičan protokol standardne kontrole težine, koji je uključivao prijedloge za prehranu i svakodnevnu aktivnost, smanjenje unosa soli (NaCl) i lipida/masti u prehrani, povećanje konzumacije povrća i voća te usvajanje zdravijeg načina života, što je uključivalo redovito kretanje i upravljanje stresom. Predložena je brza šetnja od najmanje sat vremena dnevno. Nisu tražena nikakva druga ograničenja.

Odmah nakon prve faze uslijedila je druga faza u trajanju od 4 tjedna u kojoj su ispitanici raspoređeni u skupinu za primanje poliglukoamina A (PGA = postojeći proizvod linije proizvoda L112 (750 mg)) ili skupinu za primanje poliglukoamina B (PGB = receptura s novom formulacijom pomoćne tvari (750 mg), razlike potražite u odjeljku 3.2) te su primali odgovarajuće formulacije poliglukoamina uz opisani program standardne kontrole težine. Obje formulacije poliglukoamina uzimane su u istoj dozi od 4 tablete po 750 mg (2 x 2) prije glavnih obroka, što je činilo ukupnu dozu od 3 g dnevno (odgovara 2,4 g biopolimera L112).

Svaki tjedan provodila se procjena unosa hrane (FIA) za glavne sastojke prehrambenog unosa, uključujući unos vitamina A, vitamina C i vitamina E.

Glavne varijable analize bile su tjelesna težina, oksidativni stres i masa masnog tkiva (engl. fat mass, FM) (% FM; FM kg). Kao pomoćne varijable praćeni su opseg trbuha, lipidi, razina glukoze i razina visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hs-CRP). U obzir su uzete i promjene stolice.

#### Rezultati:

Tijekom faze uvođenja došlo je do značajnog smanjenja većine varijabli. U sljedeća četiri tjedna liječenja, smanjenja tjelesne težine, opsega trbuha, oksidativnog stresa i mase masnog tkiva bila su slična i statistički značajna za obje formulacije ( $p < 0,05$  ANOVA). Masa masnog tkiva značajno se smanjila za približno 7 % u skupini koja je uzimala PGA i u skupini koja je uzimala PGB. Razine lipida i hs-CRP-a također su značajno smanjene. Rezultati upitnika za procjenu unosa hrane (FIA) bili su vrlo slični u objema skupinama s obzirom na glavne varijable unosa hrane, dok je promjena stolice za ta dva oblika liječenja bila nedosljedna. Osim nekoliko slučajeva meteorizma koji su trajali samo jedan dan i koji nisu klinički relevantni, nisu primijećeni nikakvi štetni učinci. Te se dvije formulacije mogu smatrati istovjetnima.

Budući da se kod ovog ispitivanja radi o ispitivanju s aktivnim praćenjem, valjanost ustroja ispitivanja ispitana je usporedbom s rezultatima kliničkih ispitivanja provedenih s postojećim proizvodom iz linije L112 u dozi od 500 mg. Prije svega, smanjenje tjelesne težine bilo je prilično dosljedno u objema fazama ispitivanja (u fazi uvođenja i fazi praćenja), što se djelomično može objasniti prehranom (koja se sastojala od ograničenog unosa soli i slatkih pića, povećane konzumacije voća i povrća) i promjene načina života. U pogledu liječenja PGA-om i PGB-om, unatoč vrlo kratkom trajanju liječenja postignuto je dosljednije smanjenje tjelesne težine nego u prethodnim ispitivanjima.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Smanjenje tjelesne težine je u fazi uvođenja bilo približno 1,6 kg za obje skupine. Tijekom liječenja linijom proizvoda L112 došlo je do gubitka tjelesne težine od 3,5 kg do 3,7 kg (pri liječenju PGA-om odnosno PGB-om), što ukazuje na to da je došlo do kumulativnog učinka standardne kontrole težine i terapije poliglukozamidom, za koji se čini da je udvostručio učinak pridržavanja dijete.

#### **Zaključak autora:**

I formulacija PGA i formulacija PGB pokazale su slična smanjenja tjelesne težine, oksidativnog stresa i mase masnog tkiva. Koncentracija hs-CRP-a također je smanjena, što ukazuje na određenu protuupalnu aktivnost. Nisu prijavljene nikakve nuspojave ni promjene stolice, osim vrlo malog broja slučajeva prolaznog meteorizma, koji nisu bili klinički relevantni.

#### **Sažetak:**

Cilj ispitivanja koje je proveo Belcaro (Belcaro et al. 2020) bio je dokazati kliničku istovjetnost recepture s novom formulacijom pomoćne tvari linije proizvoda L112 i recepture postojećeg proizvoda iz linije L112. Kako bi se što točnije zabilježile moguće razlike u učinkovitosti, primjenom sveobuhvatnih kriterija isključivanja osigurana je vrlo homogena populacija ispitivanja. Unatoč relativno kratkom razdoblju ispitivanja od 4 tjedna, primjenom linije proizvoda L112 postignuto je smanjenje tjelesne težine koje je bilo značajno izraženije u usporedbi s učincima postojećih bikonveksnih tableta (500 mg) linije proizvoda L112. Nedostatak placebo kontrole ne ograničava značaj ovog rezultata. Budući da je primjeni linije proizvoda L112 prethodila četverotjedna faza uvođenja s identičnim prilagodbama prehrane i ponašanja koje su se također pratile i dokumentirale, dodatni učinak postignut primjenom linije proizvoda L112 mogao se procijeniti i bez placebo kontrole. Pokazalo se da su ispitanici izgubili 3,5 kg odnosno 3,7 kg tjelesne težine u 4 tjedna primjene linije proizvoda L112, dok je smanjenje težine u četverotjednoj fazi uvođenja iznosilo samo 1,6 kg za obje skupine. Međutim, razina dokaza ispitivanja ograničena je zbog nedostatka procjena veličine uzorka, nedostatka definicije primarnih krajnjih točaka i kratkog trajanja ispitivanja.

#### **5.2.6 Ispitivanje koje su proveli Cornelli et al. (2022.)**

##### **Opis ispitivanja:**

Ova randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje na 150 pacijenata s prekomjernom težinom i pretižću provedeno je u jednom ispitivačkom centru. Objе skupine dobile su individualno savjetovanje i pisane upute za pridržavanje nutritivne terapije s 3 uravnotežena obroka kojima se pokriva 100 % energetske potrošnje na početku dijete (EEB). To je izračunato pomoću Harris-Benedictove jednadžbe (primjenom softvera CASIMET), i to tako da se približno 30 % energije dobiva iz masti, 60 % iz ugljikohidrata, a 15 % iz bjelančevina (uz najmanje 0,8 g bjelančevina po kilogramu tjelesne težine za idealnu težinu) uz kontrolirani udio natrija, što je i osnova režima mediteranske prehrane. Linija proizvoda L112 primjenjivana je kao ispitivani lijek u dozi od 4 tablete po 750 mg (2 x 2) prije glavnih obroka, uz ukupnu dnevnu dozu od 3 g (što odgovara 2,4 g biopolimera L112). Podaci su prikupljeni na početku, te nakon 45 i 90 dana. Ispitivanje je objavljeno na stranici [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), pod brojem NCT04375696.

##### **Rezultati:**

Od 150 uključenih ispitanika, ispitivanje je završilo njih 119 (58 u skupini koja je uzimala liniju proizvoda L112, 61 u skupini koja je uzimala placebo). Ta stopa odustajanja, koja je relativno visoka u usporedbi s dugoročnim ispitivanjem koje su proveli Cornelli et al., vjerojatno je bila posljedica epidemije koronavirusa. S jedne strane, pacijenti koji su bili zaraženi virusom COVID-19 isključeni su iz ispitivanja.

S druge strane, može se pretpostaviti da su neki sudionici ispitivanja izbjegavali odlazak u zdravstvenu ustanovu, što je bilo neophodno za praćenje. To se u konačnici smatralo odustajanjem bez poznatog razloga.

U svakom slučaju, i analizom populacije predviđene za liječenje (ITT) i analizom populacije koja je završila liječenje prema planu ispitivanja (engl. per protocol, PP) utvrđeno je značajno veće smanjenje tjelesne težine u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo. Iako je taj učinak u analizi populacije predviđene za liječenje (ITT) bio sličan (placebo: -1,08 kg; ispitivani lijek: -3,76 kg) kao u analizi populacije liječene prema planu ispitivanja (PP) (placebo: -1,12 kg; ispitivani lijek: -3,71 kg), taj je učinak bio statistički značajan samo u analizi populacije liječene prema planu ispitivanja (PP). Razlog za nedostatak statističke značajnosti u analizi populacije predviđene za liječenje (ITT) mogla je biti visoka stopa odustajanja (placebo: 14; ispitivani lijek: 17). Sveukupno, smanjenja težine koja su se pratila u ovom ispitivanju nešto su manja od onih koja su se očekivala prema ispitivanju istovjetnosti koju je proveo Belcaro 2020. I ovdje valja pretpostaviti da su ograničenja slobode kretanja povezana s epidemijom virusa COVID-19 u području provođenja ispitivanja u Italiji dovela do smanjenja razine aktivnosti i kretanja, što se negativno odrazilo na gubitak težine, budući da su podaci iz ispitivanja u Italiji pokazali da se tjelesna težina tijekom pandemije povećala. Za vitamine topive u mastima (A, E, D3 i K1) nisu utvrđene nikakve promjene.

Razine lipida (ukupni kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigliceridi) i razine glukozamina nisu se mijenjale tijekom ispitivanja. Međutim, u pogledu razine ukupnog kolesterola, broj slučajeva kod kojih je zabilježeno smanjenje od 10 % bio je značajno veći u skupini koja je uzimala ispitivani lijek.

Podnošljivost obaju oblika liječenja bila je slična, bez ikakvih nuspojava u skupini koja je uzimala placebo (0 %) i jednim slučajem koproлита (čvrsta nakupina fekalnog materijala u crijevu) u skupini koja je uzimala ispitivani lijek (< 2 %).

#### **Zaključak autora:**

Uporaba linije proizvoda L112 pokazala se najmanje tri puta učinkovitijom u usporedbi s placebom ako se proizvodi primjenjuju pod istim uvjetima prehrane i tjelesne aktivnosti. Radi se o klinički relevantnoj učinkovitosti tijekom relativno kratkog trajanja liječenja.

#### **Sažetak:**

Cilj ispitivanja bio je potvrditi kliničku istovjetnost recepture s novom formulacijom pomoćne tvari linije proizvoda L112 i postojećeg proizvoda L112. U ispitivanju je primijenjena metodološka metoda visoke kvalitete. Klinička krajnja točka jasno je definirana te je na temelju toga obavljena procjena veličine uzorka. U ovoj skupini ispitanika uporaba linije proizvoda L112 dovela je do značajno većeg smanjenja težine u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo. Činjenica da je ta razlika statistički značajna samo u populaciji liječenoj prema planu ispitivanja (PP) u određenoj mjeri ograničava značaj rezultata. Budući da se i to ograničenje i relativno malo zabilježeno smanjenje tjelesne težine mogu lako objasniti učincima pandemije virusa COVID-19, ovaj rezultat pokazuje da je prilagođena receptura klinički istovjetna recepturi postojećeg proizvoda, osobito kada se promatra zajedno s drugim podacima o recepturi 2020.

### **5.3 Sažetak kliničkih podataka iz drugih izvora**

#### **5.3.1 Ispitivanje koje su proveli Sanhueza et al. (2018.)**

##### **Opis ispitivanja:**

U ovom otvorenom, nekontroliranom ispitivanju na 25 pretilih pacijenata (80 % žena, dijabetičari tipa 2 ili predijabetičari, na terapiji metforminom i nefarmakološkoj terapiji), linija proizvoda L112 uzimana je 12 tjedana u kombinaciji s planom prehrane i individualiziranom i kontroliranom tjelesnom aktivnošću. Isključeni su pacijenti s:



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

neoplazmama, kardiovaskularnim bolestima, gastrointestinalnim bolestima, bolestima bubrega, alergijama i psihijatrijskim patološkim stanjima kao što su bulimija i/ili anoreksija. Antropometrijski i fiziološki nutritivni parametri kontrolirani su svaka dva tjedna. Laboratorijske vrijednosti određene su na početku i kraju liječenja. Statistička analiza provedena je u SPSS-u pomoću srednje vrijednosti, standardne devijacije, medijana i percentila. Razina značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ .

### Rezultati

Tijekom 12 tjedana ispitivanja ispitanici su postigli sljedeće rezultate: Smanjenje težine od  $93 \pm 18$  do  $90 \pm 19$  kg, indeks tjelesne mase od  $35 \pm 6$  do  $34 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, opseg struka od  $109 \pm 11$  do  $105 \pm 11$  cm i sistolički krvni tlak od  $125 \pm 12$  do  $117 \pm 11$  mmHg ( $p < 0,05$ ). Glukoza u krvi natašte smanjila se sa  $100 \pm 40$  na  $96 \pm 33$  mg/dl, HbA1c sa  $7,8 \pm 1,1$  na  $7,2 \pm 0,9$  %, a trigliceridi sa  $151 \pm 68$  na  $126 \pm 39$  mg/dl ( $p < 0,05$ ). LDL-kolesterol se promijenio sa  $109 \pm 34$  na  $106 \pm 30$  mg/dl (nije značajno).

### Zaključak autora:

Uporaba linije proizvoda L112 sigurna je i učinkovita opcija za liječenje pretilosti u dijabetičara i predijabetičara u trajanju od 12 tjedana.

### Izvor:

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.

### Sažetak:

Ovo nekontrolirano otvoreno ispitivanje pruža samo nisku razinu dokaza. Budući da se radi o ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač (engl. Investigator Initiated Trial, IIT) i da proizvođač nema dokumentaciju o ispitivanju, nisu dostupne informacije o dijetetskim smjernicama i kontroli prehrane ispitanika. Ipak, primjenom linije proizvoda L112 postignut je klinički značajan uspjeh.

### 5.3.2 Rezultati upitnika za korisnike 2020. – 2021.

Sigurnost i učinkovitost linije proizvoda L112 dokazani su kliničkim ispitivanjima (5.2). U svrhu aktivnog utvrđivanja sigurnosti i uvjeta uzimanja linije proizvoda L112 u svakodnevnom životu, putem internetske ankete prikupljene su povratne informacije korisnika. U tu su svrhu umetci s QR kodovima stavljeni u preklopne kutije različitih veličina pakiranja. QR kodovi omogućuju pristup mrežnom upitniku u kojem se, između ostalog, traže anonimni podaci o korisnicima, sigurnosti i uvjetima unosa.

U međuvremenu su postali dostupni podaci iz upitnika za pacijente. Iako se radi samo o podacima iz upitnika za korisnike, rezultati učinkovitosti unutar su raspona vrijednosti dokazanih u kliničkim ispitivanjima i stoga su pouzdan dokaz da se rezultati postignuti u kliničkim ispitivanjima također mogu postići u uvjetima svakodnevnog života.

Učestalost prijavljenih nuspojava pokazuje da je omjer koristi i rizika i dalje povoljan.

Rezultati ispitivanja iz točaka 5.2 i 5.3 sažeto su prikazani u sljedećim tablicama. Tablica 2 sadržava pregled gubitka tjelesne težine, a tablica 3 pregled promjena u razini kolesterola.



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Tablica 2: Sažetak rezultata ispitivanja o učinkovitosti mršavljenja primjenom LINIJE PROIZVODA L112

Ispitivanje	Kratki opis	Kriteriji učinkovitosti		
		Promjena tjelesne težine tijekom ispitivanja bila je veća u skupini koja je uzimala ispitivani lijek nego u skupini koja je uzimala placebo	Broj pacijenata koji su tijekom razdoblja promatranja postigli smanjenje težine > 5 %	Vrijeme do postizanja gubitka težine od 5 %
Cornelli, 2017. pogledajte 5.2.1	Usporedba s placebom 12 mjeseci	Ispitivani lijek: -12,1 kg (-12,7 %) Placebo: -8 kg (-7,8 %)	Ispitivani lijek nakon 3 mjeseca: 55 % (27 od 49) Placebo nakon 3 mjeseca: 17 % (8 od 49) Ispitivani lijek nakon 6 mjeseci: 98 % Placebo nakon 6 mjeseci: 67 %	
Willers, 2012. pogledajte 5.2.2	Usporedba s placebom 1 x 2 tablete 3 mjeseca	Ispitivani lijek: -5,46 kg Placebo: -4,72 kg		
Pokhis, 2015. pogledajte 5.2.3	Usporedba s placebom 6 mjeseci	Ispitivani lijek: -6,5 kg Placebo: -4,3 kg	Ispitivani lijek: 90 % Placebo: 55 %	Ispitivani lijek: 56 dana (medijan) Placebo: 119 dana (medijan)
Stoll, 2017. pogledajte 5.2.4	Usporedba s orlistatom od 60 mg 3 mjeseca	Ispitivani lijek: -6,7 kg Orlistat: -4,8 kg	Ispitivani lijek: 70,4 % Orlistat: 54,8 %	
Belcaro, 2020. pogledajte 5.2.5	Usporedba receptura tijekom 4 tjedna	Postojeći proizvod (PGA): -3,5 kg Nova receptura (PGB): -3,7 kg		
Cornelli, 2022. pogledajte 5.2.6	Usporedba s placebom 3 mjeseca	Receptura ispitivanog lijeka 2020.: -3,71 kg Placebo: -1,12 kg smanjenje težine 3 puta veće nego u skupini s placebom	U skupini koja je uzimala ispitivani lijek, broj ispitanika sa smanjenjem tjelesne težine $\geq 5\%$ (14/58) značajno je veći nego u skupini koja je uzimala placebo (6/61).	
Sanhueza, 2018. pogledajte 5.3.1	Praćenje u IIT ispitivanju tijekom 12 tjedana	Ispitivani lijek: -3 kg		
Za posttržišno kliničko praćenje pogledajte 5.3.2	Trajanje primjene razlikuje se od osobe do osobe	L112 Extra (750 mg): Unos za mršavljenje: Gubitak težine kod 79 od 85 sudionika (92,9 %), bez gubitka težine kod 6 od 85 sudionika  L112 (500 mg): Unos za mršavljenje: Gubitak težine kod 83 od 91 sudionika (91,2 %), bez gubitka težine kod 8 od 91 sudionika	L112 Extra (750 mg): Unos za mršavljenje: gubitak težine $\geq 5\%$ kod 41 od 85 sudionika  L112 (500 mg): Unos za mršavljenje: gubitak težine $\geq 5\%$ kod 43 od 91 sudionika	

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Tablica 3: Učinci na razine kolesterola postignuti u ispitivanjima učinkovitosti LINIJE PROIZVODA L112

Ispitivanje	Kretanje razina kolesterola	
	Ukupni kolesterol	LDL-kolesterol
Cornelli, 2017. pogledajte 5.2.1	3 mjeseca: Ispitivani lijek: -5,0 % u odnosu na placebo: -1,5 % (p < 0,05) 6 mjeseci: Ispitivani lijek: -6,6 % u odnosu na placebo: -2,5 % (p < 0,05) 9 mjeseci: Ispitivani lijek: -9,1 % u odnosu na placebo: -3,5% (p < 0,05) 12 mjeseci: Ispitivani lijek: -9,6 % u odnosu na placebo: -4,6 % (p < 0,05)	3 mjeseca: Ispitivani lijek: -5,4 % u odnosu na placebo: -2,7 % 6 mjeseci: Ispitivani lijek: -8,8 % u odnosu na placebo: -2,7 % 9 mjeseci: Ispitivani lijek: -12,7 % u odnosu na placebo: -4,5 % (p < 0,05) 12 mjeseci: Ispitivani lijek: -12,9 % u odnosu na placebo: -5,3 % (p < 0,05)
Willers, 2012. pogledajte 5.2.2	Ispitivani lijek: -0,45 mmol/l (-7,4 %) Placebo: -0,04 mmol/l (-0,6 %) (p = 0,011)	Ispitivani lijek: -0,30 mmol/l (-7,8 %) Placebo: +0,01 mmol/l (+0,2 %) (p = 0,013)
Belcaro, 2020. pogledajte 5.2.5	Skupina PGA (postojeći proizvod): 4 tjedna uvođenja (standardna terapija): 233 → 218 mg/dl (-6,4 %) 4 tjedna PGA+ standardna terapija: 218 → 198 mg/dl (-9,2 %)  Skupina PGB (nova receptura): 4 tjedna uvođenja (standardna terapija): 225 → 213 mg/dl (-5,3 %) 4 tjedna PGB+ standardna terapija: 213 → 194 mg/dl (-8,9 %)	Skupina PGA (postojeći proizvod): 4 tjedna uvođenja (standardna terapija): 147 → 139 mg/dl (-5,4 %) 4 tjedna PGA+ standardna terapija: 139 → 120 mg/dl (-13,7 %)  Skupina PGB (nova receptura): 4 tjedna uvođenja (standardna terapija): 145 → 136 mg/dl (-6,2 %) 4 tjedna PGB+ standardna terapija: 136 → 117 mg/dl (-14,0 %)
Cornelli, 2022. pogledajte 5.2.6	Receptura ispitivanog lijeka 2020.: 201,75 → 198,52 mg/dl (-1,6 %) Placebo: 206,13 → 205,10 mg/dl - (0,5 %) (p = 0,1294) Broj sudionika s klinički relevantnim smanjenjem ukupnog kolesterola > 10 % značajno je veći u skupini koja je uzimala ispitivani lijek nego u skupini koja je uzimala placebo (p = 0,0302)	Receptura ispitivanog lijeka 2020.: 123,17 → 121,10 mg/dl (-1,7 %) Placebo: 126,39 → 127,00 mg/dl (+0,5 %) (p = 0,1101)

Učinkovitost linije proizvoda L112 za mršavljenje dokazana je utvrđenim i analiziranim kliničkim podacima. Smanjenje tjelesne težine u smjeru normalne težine povezano je s raznim daljnjim pozitivnim učincima na zdravlje, koji su detaljnije pojašnjeni u nastavku:

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost čimbenici su rizika za razne bolesti. To znači da je povećan i rizik od kardiovaskularnih bolesti. Gubitkom tjelesne težine za 5 do 10 % snižava se srednji krvni tlak, a kardiovaskularni rizik smanjuje se za 25 do 40 %. S obzirom na taj rizik, popratni učinak snižavanja LDL-kolesterola dodatan je pozitivni učinak. Smanjenjem tjelesne težine zahvaljujući uzimanju linije proizvoda L112 smanjuju se čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti.

Gubitak težine i smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti:

Janhsen, K., Strube, H., & Starker, A. (2008). Tematska knjižica 43 – Hipertenzija. Savezno zdravstveno izvješćivanje.

Problemi sa zglobovima još su jedan primjer negativnog utjecaja prekomjerne težine i pretilosti na zdravlje. Trošenje zglobova, mjereno degeneracijom hrskavice u koljenu, znatno je sporije kada se smanji težina pri čemu dolazi i do smanjenja simptoma. Gubitak težine od 5 % rezultirao je poboljšanjem od 18 % prema rezultatu indeksa WOMAC (engl. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) za osteoartritis koljena i kuka. Autori sustavnog pregleda zaključuju sljedeće: „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). Smanjenje težine primjenom linije proizvoda L112 pomaže u smanjenju trošenja zglobova.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Gubitak težine i smanjenje rizika od oboljenja zglobova:

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 Sveukupni sažetak kliničke učinkovitosti i sigurnosti

Predviđena namjena linije proizvoda L112:

Vezivo lipida

- za mršavljenje
- za kontrolu težine

s popratnim učinkom kojim se snižava razina LDL-kolesterola

u ciljnoj skupini

Odrasli s indeksom tjelesne mase (BMI) 25 i većim

za indikaciju

Liječenje prekomjerne težine i pretilosti

jasno je dokazana utvrđenim i analiziranim kliničkim podacima (detaljnije informacije potražite u tablicama 2 i 3). Uporaba linije proizvoda L112 u ovoj skupini pacijenata rezultira jasno dokazivom, klinički relevantnom koristi pri gubitku težine. Postignuta klinička korist pritom je veća od one koja se obično postiže lijekovima bez recepta. Ta se tvrdnja temelji na čisto fizičkom načelu djelovanja poliglukozamina. Taj je učinak neovisan o korištenim pomoćnim tvarima za tabletiranje, tako da ista predviđena namjena i indikacija vrijede i za recepturu 2020.

Rizici povezani s uporabom linije proizvoda L112 gotovo su potpuno zanemarivi i ograničeni na eventualne blage, privremene smetnje probavnog trakta, koje se mogu usporediti s onima pri uzimanju prehrane bogate vlaknima (brojke potražite u tablici 1).

Ovaj povoljan omjer rizika i koristi ukazuje na to da se linija proizvoda L112 može upotrebljavati već i tijekom osnovne terapije prekomjerne težine i pretilosti.

## 5.5 Tekuće ili planirano posttržišno kliničko praćenje (engl. post-market clinical follow-up, PMCF)

Kako bi se dodatno razjasnio način djelovanja, provodi se mehanističko ispitivanje. Cilj tog prospektivnog, placebom kontroliranog, randomiziranog, dvostruko slijepog ukriženog ispitivanja istraživanje je utjecaja linije proizvoda L112 na apsorpciju kolesterola iz hrane.

Osim toga, u planu je i anketa za pacijente o njihovim iskustvima s recepturom 2020.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

## 6 Terapijske alternative

Iz preporuka medicinskih strukovnih udruga i stručnih društava o trenutačnim mogućnostima liječenja prekomjerne težine i pretilosti mogu se izvesti sljedeća usuglašena mišljenja: terapija za kontrolu težine uključuje dvije glavne faze: fazu mršavljenja i fazu dugotrajne stabilizacije tjelesne težine. Obje su ključne za dugoročni uspjeh terapije.

Pritom postoje dvije osnovne kategorije liječenja prekomjerne težine i pretilosti:

- konzervativni, neinvazivni oblici liječenja i
- invazivni oblici liječenja.

Invazivni oblici liječenja predstavljaju opciju liječenja samo za osobe s pretilošću stupnja III ili pretilošću stupnja II sa značajnim bolestima povezanim s pretilošću (Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG), Smjernica NICE 2016.).

Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG): Berg A, et al. Interdisciplinarna smjernica kvalitete S3 za „prevenciju i liječenje pretilosti”. Njemačka Udruga za proučavanje pretilosti. 2014.

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

### **Konzervativno liječenje prekomjerne težine i pretilosti**

#### **Osnovna terapija**

Osnovna terapija pri svakom obliku liječenja prekomjerne tjelesne težine i pretilosti obuhvaća promjene prehrane, tjelesne aktivnosti i ponašanja.

Specifični uspjeh osnovne terapije uvelike ovisi o vrsti poduzetih mjera. U samo nekoliko ispitivanja smanjenje tjelesne težine iskazuje se u %, iako se smjernice usredotočuju na postotak smanjenja tjelesne težine kako bi se postigla korist za zdravlje. Meta-analizom u velikoj mjeri heterogenih ispitivanja utvrđeno je smanjenje od 6 % u razdoblju od 12 mjeseci uz savjete o prehrani. Pri znatno većem ograničenju unosa kalorija, primjerice, na dijetama s formulom, moguće je veće smanjenje tjelesne težine: uz liječničku skrb i pridržavanje dijeta s formulom, 77 % sudionika je u roku od godine dana postiglo smanjenje tjelesne težine veće od 5 %, a gotovo polovica njih veće od 10 %. Uz jako odnosno strogo ograničenje unosa kalorija putem proizvoda koji zamjenjuju obrok, postignuto je smanjenje tjelesne težine od 16,1 % odnosno 9,7 %. Razmjer gubitka težine u okviru osnovne terapije uvelike ovisi o stupnju ograničenja kojih se sudionici moraju pridržavati.

Pritom Cochraneove meta-analize pokazuju da već i smanjeni unos masti bez daljnjih mjera dovodi do nešto manje težine, manjeg indeksa tjelesne mase (BMI), opsega struka i postotka tjelesne masti, bez ikakvog pogoršanja razina lipida u serumu, krvnog tlaka ili kvalitete života sudionika. Time se naglašava važnost smanjenja unosa masti putem prehrane pri liječenju prekomjerne težine i pretilosti. Upravo je to bit koncepta linije proizvoda L112 (smanjenje apsorpcije lipida iz hrane), odnosno temeljna svrha ove opcije liječenja.

Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG): Berg A, et al. Interdisciplinarna smjernica kvalitete S3 za „prevenciju i liječenje pretilosti”. Njemačka Udruga za proučavanje pretilosti. 2014.

## Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1

29. 3. 2023.

Meta-analiza osnovne terapije: 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.

Ispitivanje sa strogim ograničenjem unosa kalorija: Tsai et al. (2006). The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*, 14(8), 1283-1293.

Cochrane-Metaanalisen:

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

### Mogućnosti adjuvantne terapije

Ova osnovna terapija može biti popraćena raznim drugim konzervativnim oblicima liječenja kao što su posebne prehrane terapije, gotovi proizvodi, dodaci prehrani, medicinski proizvodi ili lijekovi. Za sprječavanje pretilosti načelno se preporučuje osnovna terapija. Treba napomenuti da se u načelu trebaju primjenjivati samo oni oblici liječenja čija je učinkovitost i sigurnost dokazana u kliničkim ispitivanjima. Zbog ograničenih kliničkih podataka, nema općih preporuka stručnih društava za uzimanje dodataka prehrani i medicinskih proizvoda. Ako su dostupni podaci o učinkovitosti i sigurnosti medicinskog proizvoda, stručna društva smatraju da bi njegova primjena za mršavljenje u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih osoba mogla imati smisla (Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG)).

Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG): Berg A, et al. Interdisciplinarna smjernica kvalitete S3 za „prevenciju i liječenje pretilosti”. Njemačka Udruga za proučavanje pretilosti. 2014.

### Farmakološka adjuvantna terapija u odnosu na liniju proizvoda L112

Pri procjeni razmatranih konzervativnih pristupa, farmakološke opcije uzimaju se u obzir samo za pretilu pacijente ili pacijente s prekomjernom tjelesnom težinom sa značajnim komorbiditetima, kao dodatak prehranbenim mjerama i fizičkom kretanju (Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG)). Među konzervativnim pristupima farmakološki je pristup onaj s potencijalno najvećim rizicima zbog farmakološkog djelovanja i time povezanih nuspojava. Stoga prema konsenzusu stručnih društava taj pristup nema smisla za ispitanike s prekomjernom tjelesnom težinom bez bolesti povezanih s pretilošću (Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG)). Ta se preporuka ne poštuje samo ako je dokazano da je sigurnosni profil terapije lijekovima vrlo nizak. Tako je 2009. godine djelatna tvar orlistat oslobođena od obveze propisivanja na recept u cijeloj Europi zbog svog povoljnog sigurnosnog profila i sada je pacijentima s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću dostupna kao adjuvantna terapija već tijekom osnovne terapije.

Budući da linija proizvoda L112 zbog svog čisto fizičkog načina djelovanja nema farmakološko djelovanje te su interakcije s organizmom pacijenta ograničene isključivo na probavni trakt, izbjegavaju se sustavno inherentni nedostaci adjuvantne farmakološke terapije.

Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG): Berg A, et al. Interdisciplinarna smjernica kvalitete S3 za „prevenciju i liječenje pretilosti”. Njemačka Udruga za proučavanje pretilosti. 2014.

## 7 Predloženi profil i obuka korisnika

Liniju proizvoda L112 krajnji korisnici uzimaju u kućnom okruženju odnosno svakodnevnom životu. Proizvodi L112 dostupni su u slobodnoj prodaji. Uzimaju se bez uključivanja medicinskog stručnog osoblja i izvan kliničkog okruženja. Upute za uporabu sadržavaju sve važne podatke za korisnika.

## 8 Upućivanje na sve primijenjene usklađene norme i zajedničke specifikacije

- UREDBA (EU) 2017/745 od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima
- Provedbena uredba (EU) 2017/2185 od 23. studenog 2017. o popisu kodova i odgovarajućih vrsta proizvoda itd.
- Zakon o provedbi propisa prava Unije koji se odnose na medicinske proizvode (njem. Medizinprodukte-Durchführungsgesetz, MPDG) od 28. 4. 2020., zadnja izmjena 28. 6. 2022.
- Uredba o postavljanju, radu i uporabi medicinskih proizvoda Uredba za rukovatelje medicinskim proizvodima (njem. Medizinprodukte-Betreiberverordnung, MPBetreibV) od 21. 8. 2002., zadnja izmjena 21. 4. 2021.
- Uredba o prijavi sumnji na ozbiljne štetne događaje koji uključuju medicinske proizvode i o razmjeni informacija između nadležnih tijela (Uredba o medicinskim proizvodima, prijavama korisnika i informacijama (njem. Medizinprodukte- Anwendermelde- und Informationsverordnung, MPAMIV)) od 21. 4. 2021., zadnja izmjena 21. 4. 2021.
- DIN EN ISO 20417:2022-03, Medicinski proizvodi – Zahtjevi za informacije koje daje proizvođač
- ISO 10993-1:2021-05, Biološka procjena medicinskih proizvoda – 1. dio: Procjena i ispitivanje unutar procesa upravljanja rizikom
- DIN EN ISO 13485:2021-12, Medicinski proizvodi – Sustavi upravljanja kvalitetom – Zahtjevi za zakonsku namjenu
- DIN EN ISO 14155:2021-05, Klinička ispitivanja medicinskih proizvoda za ljude – Dobra klinička praksa
- DIN EN ISO 14971:2022-04, Medicinski proizvodi – Primjena upravljanja rizikom za medicinske proizvode
- DIN EN ISO 15223-1:2022-02, Simboli, oznake i informacije za uporabu u označavanju medicinskih proizvoda
- DIN EN ISO 22442-1:2021-08, Klinička ispitivanja medicinskih proizvoda za ljude – 1. dio: Primjena upravljanja rizikom
- DIN EN ISO 22442-2:2021-04, Medicinski proizvodi u kojima se upotrebljavaju životinjska tkiva i njihovi derivati – 2. dio: Kontrole podrijetla, skupljanje i rukovanje
- DIN EN ISO 22442-3:2008-03, Medicinski proizvodi u kojima se upotrebljavaju životinjska tkiva i njihovi derivati – 3. dio: Vrednovanje eliminacije i/ili inaktivacije virusa i prijenosa spongiformne encefalopatije (TSE) agensa
- DIN EN ISO 10993-2:2006-10, Biološka procjena medicinskih proizvoda – 2. dio: Zahtjevi za životinjsku skrb
- DIN EN ISO 10993-5:2009-10, Biološka procjena medicinskih proizvoda – 5. dio: Ispitivanja za in vitro citotoksičnost
- DIN EN ISO 10993-9:2022-03: Biološka procjena medicinskih proizvoda – 9. dio: Okvir za identifikaciju i količinsko određivanje moguće istrošenosti proizvoda
- DIN EN ISO 10993-10:2014-10: Biološka procjena medicinskih proizvoda – 10. dio: Ispitivanja za osjetljivost kože
- DIN EN ISO 10993-17:2009-08: Biološka procjena medicinskih proizvoda – 17. dio: Utvrđivanje dopuštenih granica za lužnate tvari
- DIN EN ISO 10993-18:2021-03: Biološka procjena medicinskih proizvoda – 18. dio: Kemijska svojstva materijala
- ISO/TR 10993-22:2017-07: Biological evaluation of medical devices – Part 22: Guidance on nanomaterials



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

- Ph. Eur. 1774 Hitozan hidroklorid
- Ph. Eur. 0253 Askorbinska kiselina
- Ph. Eur. 0460 Vinska kiselina
- Ph. Eur. 0434 Visokodisperzivni silicijev dioksid
- Ph. Eur. 0316 Mikrokristalna celuloza
- Ph. Eur. 0472 Natrijeva karmeloza
- Ph. Eur. 0685 Povidon
- Ph. Eur. 0229 Magnezijev stearat
- Ph. Eur. 0099 Bezvodni natrijev sulfat
- Ph. Eur. 2.02.24.00 2.2.24 Infracrvena spektroskopija
- Ph. Eur. 2.09.34.00 2.9.34 Nasipna gustoća prašaka
- Ph. Eur. 2.09.12.00 2.9.12 Analiza prosijavanjem
- Ph. Eur. 2.09.38.00 2.9.38 Procjena raspodjele veličine čestica analitičkim prosijavanjem
- Ph. Eur. 2.02.32.00 2.2.32 Gubitak pri sušenju
- Monografija američke farmakopeje (USP) o hitosanu
- USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS
- USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS
- USP <211> ARSENIC
- USP <281> RESIDUE ON IGNITION
- USP <616> BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS
- USP <731> LOSS ON DRYING
- USP <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING
- USP <852> ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY
- USP <911> VISCOSITY—CAPILLARY METHODS
- GB 14754-2010 National Food Safety Standard Food additive – Vitamin C (Ascorbic acid)
- GB 1886.42-2015 National food safety standard - Food additive – dl-Tartaric acid

## 9 Pregled izmjena

Broj revizije sažetka	Datum	Izmjene	Potvrda prijavljenog tijela
Verzija 01	9. 6. 2021.	Izrada	X Da Jezik: njemački O Ne
Verzija 02	9. 3. 2022.	Ažuriranje upućivanja na primijenjene usklađene norme i zajedničke specifikacije, redakcijska obrada	O Da Jezik: njemački O Ne
Verzija 03	29. 3. 2023.	Uvrštavanje promijenjenih pomoćnih tvari, proširenje kliničkih dokaza u vezi s promijenjenim pomoćnim tvarima, redakcijska obrada	X Da Jezik: njemački O Ne

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti za pacijente nalazi se u nastavku:

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

# Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti linije proizvoda L112

Broj revizije: 03

Datum: 29. 3. 2023.

Ovaj sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti namijenjen je kako bi se javnosti pružio pristup glavnim aspektima sigurnosti i kliničke učinkovitosti linije proizvoda L112. Informacije navedene u nastavku namijenjene su pacijentima ili laicima. Podrobniji sažetak za stručnjake nalazi se u prvom dijelu ovog dokumenta.

Sažetak nije predviđen za davanje savjeta o liječenju bolesti i tegoba. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako imate bilo kakvih pitanja o liječenju vaših bolesti i tegoba ili o uzimanju linije proizvoda L112. Ovaj sažetak ne zamjenjuje upute za uporabu koje se nalaze u svakoj preklopnoj kutiji.

## 1 Identifikacija proizvoda i opće informacije

### **Trgovački naziv proizvoda**

Inačice proizvoda iz linije L112 mogu se prodavati pod sljedećim trgovačkim nazivima: formoline, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan

### **Naziv i adresa proizvođača**

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Njemačka

### **Osnovni UDI-DI**

426010333L112T4

### **Godina u kojoj je izdan prvi certifikat (CE) za proizvod**

2001.

## 2 Predviđena namjena proizvoda

### **Namjena**

Proizvodi iz linije L112 veziva su lipida za mršavljenje i kontrolu težine uz popratni učinak snižavanja LDL-kolesterola.

Proizvodi iz linije L112 fizičkim vezanjem smanjuju probavljivost lipida te time dovode do smanjenog unosa kalorija. Time potiču gubitak težine, održavanje smanjene tjelesne težine i smanjenje razine LDL-kolesterola.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

### Indikacije i ciljna skupina

Liječenje prekomjerne težine i pretilosti

Proizvodi iz linije L112 namijenjeni su odraslim osobama s indeksom tjelesne mase (engl. Body-Mass-Index, BMI) iznad 25 u kombinaciji s prehranom sa smanjenim unosom kalorija.

### Preporučeni unos

2 x 2 tablete dnevno.

Tablete treba uzimati cijele s puno niskokalorične tekućine (najmanje 250 ml) kako bi se osiguralo da dospiju do želuca. Budući da se kod linije proizvoda L112 radi o pripravku bogatom vlaknima, pobrinite se da pijete barem 2 litre tekućine dnevno.

Za kontrolu težine doza se može smanjiti na 2 tablete dnevno.

### Kontraindikacije

Proizvode iz linije L112 ne bi smjele uzimati:

- osobe s poznatom alergijom na rakove ili bilo koji drugi sastojak proizvoda
- pothranjene osobe (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)
- trudnice i dojilje
- osobe s kroničnim zatvorom, crijevnom opstrukcijom itd. i
- osobe koje dugoročno uzimaju lijekove koji uzrokuju smanjenu aktivnost crijeva.

## 3 Opis proizvoda

### Opis proizvoda

Liniju proizvoda L112 čine bikonveksne tablete težine od 500 mg ili 750 mg. Postotni udio sastojaka isti je za obje veličine. To znači da tableta od 750 mg sadržava 50 % više aktivnih vlakana. Preporučujemo veću inačicu za osobe čija je tjelesna težina veća od 75 kg.

#### Sastav:

Aktivno vlakno poliglukozamin L112 (73%): specifikacija L112 β-1,4-polimera D- glukoamina i N-acetil-D-glukoamina iz oklopa rakova

Pomoćne tvari: askorbinska kiselina, vinska kiselina, pomoćne tvari za tabletiranje (biljni magnezijev stearat, biljna celuloza, natrijev sulfat, silicijev dioksid)

Ove tablete pakirane su u blistere. Blisteri se nalaze u preklopnoj kutiji zajedno s uputama za uporabu.

### Način djelovanja

Glavni sastojak proizvoda linije L112 neprobavljivo je aktivno vlakno poliglukozamin L112. Prirodnog je podrijetla, a zbog svoje velike sposobnosti vezanja masti u probavnom traktu može vezati velike količine lipida, odnosno masti, masnih kiselina i kolesterola.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Apsorpcija masti, koja se inače vrlo učinkovito odvija putem stijenke tankog crijeva, značajno je smanjena u prisutnosti poliglukozamina L112. L112 prvenstveno utječe na pretilost uzrokovanu konzumacijom prehrane bogate masnoćama kao što su masno meso, kobasice, maslac, sir, čips, orašasti plodovi, kolači ili sladoled. Drugi prehrambeni sastojci kao što su šećer, ugljikohidrati, bjelančevine ili alkohol ne vežu se; unos tih kalorija treba smanjiti jer će inače biti potpuno dostupne tijelu.

## 4 Rizici i upozorenja

### **Rizici i neželjeni učinci**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako mislite da imate nuspojave povezane s uporabom medicinskih proizvoda iz linije L112 ili ako ste zabrinuti zbog mogućih rizika. Ovo izvješće ne može i ne smije zamijeniti savjete vašeg liječnika ili ljekarnika.

### **Nuspojave**

Kako bi se bilježila učestalost nuspojava, sve prijave pacijenata ili zdravstvenih djelatnika o nuspojavama bilježe se i uspoređuju s brojem prodanih pakiranja u istom razdoblju. Kaže se da su nuspojave „vrlo rijetke” kada se primi najviše jedna prijava na svakih 10.000 prodanih pakiranja.

Uzimanje proizvoda iz linije L112 može privremeno uzrokovati promjenu konzistencije stolice. U vrlo rijetkim slučajevima zabilježene su probavne tegobe (zatvor, nadutost, osjećaj sitosti), i to uglavnom zbog nedovoljnog unosa tekućine. Učestalost je manja od 1 : 10.000 po prodanom pakiranju.

U vrlo rijetkim slučajevima moguće su alergijske reakcije na neki od sastojaka ili kod osoba s postojećom alergijom na grinje iz kućne prašine (mogući simptomi su: osip, oticanje, svrbež, mučnina, povraćanje, proljev). Učestalost je manja od 1 : 10.000 po prodanom pakiranju.

U slučaju pojave nuspojava ili interakcija, treba prekinuti primjenu proizvoda iz linije L112 te po potrebi zatražiti savjet liječnika ili ljekarnika. Ako primijetite ozbiljno pogoršanje svog zdravstvenog stanja u vezi s primjenom proizvoda iz linije L112, prijavite to proizvođaču Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, u Njemačkoj, te nadležnom tijelu.

### **Interakcije:**

S obzirom na to da proizvodi iz linije L112 imaju sposobnost vezanja masti, osim prehrambenih masti mogu se vezati djelatne tvari lijekova topive u mastima (npr. lijekova protiv epilepsije, lijekova za razrjeđivanje krvi, hormonskih pripravaka, kontracepcijske pilule) ili vitamini topivi u mastima (A, D, E, K). Raspoloživost djelatnih tvari topivih u mastima (lipofilnih tvari) može biti smanjena. Preporučuje se pričekati najmanje četiri sata između uzimanja takvih pripravaka i proizvoda linije L112.

Uzimanje linije proizvoda L112 ne preporučuje se uz obroke bogate vitaminima (kao što su salate ili povrće) s visokokvalitetnim uljima ili omega-3 masnim kiselinama (losos i tomu slično), jer se vitamini topivi u mastima i esencijalne masne kiseline mogu djelomično vezati.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

## Upozorenja i mjere opreza

### Upozorenja

Proizvodi iz linije L112 u sljedećim se slučajevima smiju uzimati samo nakon savjetovanja s liječnikom:

- nakon dugotrajnog uzimanja lijekova,
- nakon teške gastrointestinalne bolesti i operacija na gastrointestinalnom traktu,
- kod starih osoba (preko 80 godina).

Čuvati izvan dohvata djece.

Sadržava vlakna životinjskog podrijetla.

### Mjere opreza:

Tablete treba uzimati cijele s puno niskokalorične tekućine (najmanje 250 ml) kako bi se osiguralo da dospiju do želuca. Budući da se kod linije proizvoda L112 radi o pripravku bogatom vlaknima, pobrinite se da pijete barem 2 litre tekućine dnevno.

Kako bi se osiguralo zadovoljavanje potreba za esencijalnim masnim kiselinama i vitaminima topivim u mastima (A, D, E i K), preporučujemo uzimanje proizvoda iz linije L112 samo uz 2 od 3 glavna obroka. Stoga je potrebno svakog dana pojesti barem jedan obrok s visokokvalitetnim uljima koji će vaše tijelo opskrbiti vitaminima topivim u mastima i esencijalnim masnim kiselinama. Multivitaminski pripravak također može nadopuniti vaše potrebe za vitaminima.

### Ostali bitni sigurnosni aspekti

Do sada je zabilježen jedan slučaj sigurnosne korektivne radnje (engl. Field Safety Corrective Action, FSCA): Datum: 7. 8. 2008.

Broj slučaja pri institutu BfArM: 2977/08; broj izvješća pri nacionalnom nadležnom tijelu (engl. National Competent Authority, NCA): DE-BfArM-2008-09-22-119

Opoziv zbog mikrobne kontaminacije koja prelazi granične vrijednosti.

Zahvaćene serije u potpunosti su povučene s tržišta i uništene, te je provedena analiza uzroka.

Provedene su proširene i dodatne mjere za osiguranje mikrobiološke neškodljivosti kroz cijeli postupak proizvodnje. Provedena su dodatna ispitivanja u postupku proizvodnje.

## 5 Klinički podaci koji dokazuju sigurnost i učinkovitost

### Klinička ispitivanja s linijom proizvoda L112

U nekoliko kliničkih ispitivanja ispitivala se učinkovitost tableta iz linije proizvoda L112. Ispitivanja su bila kontrolirana, što znači da postoji skupina za usporedbu u kojoj su sudionici primali isti oblik liječenja, izuzev proizvoda koji se ispituje. Osim toga, ispitivanja su bila dvostruko slijepa, što znači da ni sudionik ni ispitivač nisu znali tko je dobio medicinski proizvod, a tko proizvod za usporedbu. Proizvod za usporedbu obično je lažni medicinski proizvod bez djelatne tvari (placebo). K tome, ta raspodjela po skupinama također je bila randomizirana, odnosno nasumična.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

### **Dugoročno ispitivanje u trajanju od 12 mjeseci**

U dugoročnom ispitivanju u trajanju od 12 mjeseci, 50 sudionika uzimalo je L112 (2 x 2 tablete dnevno), a 50 sudionika placebo. Svih 100 sudionika zamoljeno je da smanje unos kalorija i da se više kreću. Te promjene ponašanja provjeravale su se svaka 3 mjeseca. Ispitivanje je završilo 49 sudionika iz skupine koja je uzimala L112, 48 iz skupine koja je uzimala placebo, dok su se tri sudionika (1 iz skupine koja je uzimala L112 i 2 iz skupine koja je uzimala placebo) povukla iz ispitivanja. Unutar jedne godine pacijenti koji su uzimali L112 izgubili su u prosjeku više od 12 kg (12,7 %). U skupini koja je uzimala placebo gubitak težine iznosio je samo 8 kg (8,4 %). Opseg struka smanjio se za otprilike 13 cm u skupini koja je uzimala L112 i za 10,2 cm u skupini koja je uzimala placebo. Te su razlike bile statistički značajne. U objema skupinama najveća promjena postignuta je u prvih 6 mjeseci. Osim toga, u skupini koja je uzimala L112 određeni krvni parametri koji se smatraju čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti imali su značajno bolju tendenciju u odnosu na kontrolnu skupinu. LDL-kolesterol, koji se smatra kritičnim čimbenikom, u ovom je ispitivanju smanjen za 12,9 % u skupini koja je uzimala L112, a samo za 5,3 % u skupini koja je uzimala placebo.

Ovo visokokvalitetno, dugoročno kliničko ispitivanje dokazuje da uporaba linije proizvoda L112 rezultira statistički značajnim i klinički relevantnim mršavljenjem kada se proizvodi upotrebljavaju kako je opisano u uputama za uporabu. Ispunjeni su zahtjevi za ostvarivanje kliničke koristi: udio sudionika koji su postigli smanjenje tjelesne težine od 5 % bio je značajno veći u skupini koja je uzimala L112 nego u skupini koja je uzimala placebo. Više sudionika u skupini koja je uzimala L112 ranije je postiglo cilj smanjenja tjelesne težine od 5 % u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo: nakon 3 mjeseca, 55 % sudionika koji su primali L112 i 17 % sudionika koji su primali placebo postiglo je smanjenje težine od 5 %. Nakon 6 mjeseci, gotovo svi koji su primali L112 dosegli su granicu od 5 % (98 %), dok je među onima koji su primali placebo tu granicu doseglo tek 67 %. Primjena linije proizvoda L112 rezultirala je značajno većim gubitkom tjelesne težine u skupini koja je uzimala L112, izmjerenim na kraju ispitivanja.

Taj je rad objavljen: 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

### **Dugoročno ispitivanje u trajanju od 25 tjedana**

U ovom je ispitivanju sudjelovalo 107 sudionika. Svi sudionici trebali su biti na niskokaloričnoj dijeti i više se kretati. Sudionici u skupini koja je uzimala L112 izgubili su značajnih 1,8 kg više od onih u skupini za usporedbu. Smanjenje težine iznosilo je  $5,8 \pm 4,09$  kg u skupini koja je uzimala L112 i  $4,0 \pm 2,94$  kg u skupini koja je uzimala placebo. Nakon 25 tjedana, više sudionika u skupini koja je uzimala L112 uspjelo je smanjiti svoju tjelesnu težinu za 5 % (64,1 %) nego u skupini koja je uzimala placebo (42,6 %).

Ovo visokokvalitetno kliničko ispitivanje u trajanju od 25 tjedana dokazuje da uporaba linije proizvoda L112 rezultira statistički značajnim i klinički relevantnim smanjenjem tjelesne težine kada se proizvodi uzimaju kako je opisano u uputama za uporabu. Dodatna korist postignuta uporabom linije proizvoda L112 dovodi do jasne superiornosti u postizanju smanjenja težine od 5 %. To ukazuje na kliničku korist uporabe linije proizvoda L112 uz osnovnu terapiju.

Taj je rad objavljen: 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.

### **Usporedba s orlistatom (60 mg)**

Orlistat je lijek koji se upotrebljava za liječenje pretilosti. On smanjuje apsorpciju masti, a time i apsorpciju energije iz crijeva tako što onemogućava djelovanje enzima za razgradnju masti.

U ovom ispitivanju, 64 sudionika uzimalo je L112 (2 x 2 tablete) ili, u kontrolnoj skupini, lijek bez recepta orlistat u dozi od 60 mg.



Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Sudionici su liječeni tijekom 12 tjedana. I u ovom su kliničkom ispitivanju svi sudionici zamoljeni da unose manje kalorija i da se više kreću. Ispitana su 64 sudionika u dvama različitim ispitivačkim centrima u Njemačkoj i Italiji. Razlika u gubitku težine bila je statistički značajna: u skupini koja je uzimala L112 sudionici su izgubili  $6,7 \pm 3,14$  kg, a u skupini koja je uzimala orlistat  $4,8 \pm 3,14$  kg. Broj sudionika koji su uspjeli smršaviti za 5 % bio je nešto veći u skupini koja je uzimala L112 (70 %) nego u skupini koja je uzimala orlistat (55 %). Međutim, ta razlika nije bila statistički značajna.

Taj je rad objavljen: 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 u kombinaciji s dijetom s formulom**

U ovom ispitivanju sudjelovalo je 120 sudionika s prekomjernom težinom ili pretilošću. Ispitivanje je trajalo 12 tjedana. Kao osnovna promjena u prehrani, svi su pacijenti jednom dnevno uzimali zamjenski obrok (dijeta s formulom bogatom bjelančevinama). Povrh toga, sudionici su uzimali 1 x 2 tablete L112 ili placebo. Obje skupine postigle su značajan gubitak težine. U skupini koja je uzimala L112  $-5,5 \pm 3,8$  kg, a u skupini koja je uzimala placebo  $-4,7 \pm 3,9$  kg. U skupini koja je uzimala L112 gubitak težine bio je za 0,74 kg veći nego u skupini koja je uzimala placebo. Međutim, ta razlika nije bila statistički značajna. Dodavanje proizvoda L112 bilo je učinkovitije u smanjenju vrijednosti šećera i lipida u krvi nego kod same dijetete s formulom: HbA1c (vrijednost koja bilježi opterećenje glukozom tijekom duljeg vremenskog razdoblja), ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i masnoće u krvi (TAG) značajno su više smanjeni u skupini koja je uzimala L112.

Taj je rad objavljen: 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

### **Usporedba tableta iz linije L112 s različitim pomoćnim tvarima za tabletiranje**

U ispitivanju je sudjelovalo 45 ispitanika s prekomjernom težinom, 34 muškarca i 11 žena. Tijekom početnog razdoblja od 4 tjedna svi ispitanici slijedili su program promjene načina života sa smanjenim unosom kalorija i soli u prehrani i češćim kretanjem (standardna kontrola težine).

Odmah nakon tog prvog razdoblja, uslijedilo je drugo razdoblje od 4 tjedna, tijekom kojeg su ispitanici nastavili sa standardnom kontrolom težine te su dodatno nasumično uzimali postojeći proizvod (PGA) ili proizvod s novom formulacijom pomoćne tvari (PGB). Tablete su uzimane prije glavnih obroka u istoj dozi od 4 tablete po 750 mg (2 x 2).

Već u prva 4 tjedna tjelesna se težina u obje skupine smanjila za oko 1,6 kg. U narednoj četverotjednoj fazi liječenja u obje je skupine došlo do daljnjeg, statistički značajnog smanjenja tjelesne težine od 3,5 kg (PGA) do 3,7 kg (PGB). Ostale mjere kao što su opseg struka, masa masnog tkiva i određene krvne vrijednosti, koje se smatraju rizikom za kardiovaskularne bolesti, također su se usporedivo i značajno smanjile u objema skupinama. Nisu prijavljene nikakve nuspojave ni promjene stolice, osim vrlo malog broja slučajeva prolazne nadutosti, koji nisu bili klinički značajni.

Ovo ispitivanje pokazuje da se te dvije formulacije mogu smatrati istovjetnima. Međutim, razdoblje ispitivanja od četiri tjedna ipak je bilo prekratko, a ispitanici su tek djelomično predstavljali tipične korisnike da bi se mogle izvesti opće tvrdnje o učinkovitosti.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

### **Tromjesečno ispitivanje s novim pomoćnim tvarima za tabletiranje**

U ovom ispitivanju sudjelovalo je 150 pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću u jednom talijanskom ispitivačkom centru. Svi sudionici dobili su individualne savjete o prehrani i promjeni načina života. Pacijenti su uzimali 2 x 2 tablete od 750 mg iz linije proizvoda L112 s novim pomoćnim tvarima za tabletiranje ili 2 x 2 tablete placeba u razdoblju od 90 dana. Od 150 pacijenata, 119 (58 u skupini koja je uzimala L112, 61 u skupini koja je uzimala placebo) završilo je ispitivanje. Pacijenti koji su bili zaraženi virusom COVID-19 isključeni su iz ispitivanja.

Unatoč tim ograničenjima, pacijenti koji su primali L112 postigli su znatno veći gubitak tjelesne težine od onih u skupini koja je uzimala placebo: pacijenti koji su 3 mjeseca uzimali L112 izgubili su u prosjeku 3,71 kg, dok su oni koji su uzimali placebo izgubili samo 1,12 kg. Podnošljivost obaju oblika liječenja bila je slična, bez nuspojava u skupini koja je uzimala placebo i jednim slučajem čvrste nakupine fekalnog materijala u crijevu u skupini koja je uzimala L112.

Sve u svemu, uz usporedive promjene načina života, pacijenti koji su uzimali L112 izgubili su najmanje tri puta više tjelesne težine od pacijenata koji su uzimali placebo. Radi se o značajnom poboljšanju tijekom relativno kratkog razdoblja liječenja.

### **Rezultati upitnika za korisnike 2020. – 2021.**

U svrhu aktivnog utvrđivanja sigurnosti i uvjeta uzimanja linije proizvoda L112 u svakodnevnom životu, putem internetske ankete prikupljene su povratne informacije korisnika. U tu su svrhu umetci s QR kodovima stavljeni u preklopne kutije različitih veličina pakiranja. QR kodovi omogućuju pristup mrežnom upitniku u kojem se, između ostalog, traže anonimni podaci o korisnicima, sigurnosti i uvjetima uzimanja lijeka.

U međuvremenu su postali dostupni podaci iz upitnika za pacijente. Iako se radi samo o podacima iz upitnika za korisnike, rezultati učinkovitosti unutar su raspona vrijednosti dokazanih u kliničkim ispitivanjima. Stoga se može pretpostaviti da se rezultati postignuti u kliničkim ispitivanjima također mogu postići u uvjetima svakodnevnog života. Učestalost prijavljenih nuspojava pokazuje da je omjer koristi i rizika i dalje povoljan.

### **Aktualna postržišna opažanja**

Kako bi se dodatno razjasnilo djelovanje, provodi se ispitivanje o načinu djelovanja. Radi se o placebo kontroliranom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje se provodi kao križno ispitivanje. To znači da će sudionici dobiti medicinski proizvod iz linije L112 i placebo jedan za drugim. Međutim, nasumično je određeno hoće li sudionici najprije dobiti medicinski proizvod pa zatim placebo ili obrnuto.

Cilj je tog ispitivanja istražiti utjecaj linije proizvoda L112 na apsorpciju kolesterola iz hrane.

Osim toga, u planu je i anketa za pacijente o njihovim iskustvima s recepturom 2020.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

### Sveukupni sažetak kliničke učinkovitosti i sigurnosti

Predviđena namjena linije proizvoda L112:

Vezivo lipida

- za mršavljenje
- za kontrolu težine

s popratnim učinkom kojim se snižava razina LDL-kolesterola

u ciljnoj skupini

Odrasli s indeksom tjelesne mase (BMI) 25 i većim

za indikaciju

Liječenje prekomjerne težine i pretilosti

jasno je dokazano utvrđenim i analiziranim kliničkim podacima. Uporaba linije proizvoda L112 u ovoj skupini pacijenata rezultira jasno dokazivom, klinički relevantnom koristi pri gubitku težine. Postignuta klinička korist pritom je veća od one koja se obično postiže lijekovima bez recepta. Ta se tvrdnja temelji na čisto fizičkom načelu djelovanja poliglukozamina. Taj je učinak neovisan o korištenim pomoćnim tvarima za tabletiranje, tako da ista predviđena namjena i indikacija vrijede i za recepturu 2020.

Rizici povezani s uporabom linije proizvoda L112 gotovo su potpuno zanemarivi i ograničeni na eventualne blage, privremene smetnje probavnog trakta, koje se mogu usporediti s onima pri uzimanju prehrane bogate vlaknima.

Ovaj povoljan omjer rizika i koristi ukazuje na to da se linija proizvoda L112 može upotrebljavati već i tijekom osnovne terapije za prekomjernu težinu i pretilost.

## 6 Terapijske alternative

O drugim mogućnostima liječenja porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom koji će u obzir uzeti vašu osobnu situaciju.

Terapija za kontrolu težine uključuje dvije glavne faze: fazu smanjenja tjelesne težine i fazu dugotrajne stabilizacije tjelesne težine. Obje su važne za dugoročni uspjeh terapije.

Pritom postoje dvije osnovne vrste liječenja prekomjerne težine i pretilosti:

- konzervativni oblici liječenja i
- invazivni oblici liječenja.

Invazivni oblici liječenja (endoskopski postupci kao što su želučani balon ili kirurški zahvati za liječenje pretilosti) prema smjernicama njemačke Udruge za proučavanje pretilosti preporučuju se samo u osoba s pretilošću stupnja III (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) ili stupnja II (BMI 35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>) koje pate od značajnih bolesti uzrokovanih pretilošću.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

## Konzervativno liječenje prekomjerne težine i pretilosti

### Osnovna terapija

Osnovna terapija pri svakom obliku liječenja prekomjerne tjelesne težine i pretilosti obuhvaća promjene prehrane, tjelesne aktivnosti i ponašanja. Koliko se težine može izgubiti osnovnom terapijom uvelike ovisi o tome koje će se točno mjere poduzeti. Prema smjernici, zdravstvena se korist ostvaruje gubitkom tjelesne težine za više od 5 % početne težine u osoba s indeksom tjelesne mase (BMI) do 35 kg/m<sup>2</sup>.

Savjeti o prehrani rezultiraju prosječnim gubitkom težine od 6 % tijekom 12 mjeseci. To se pokazalo istraživanjem u kojem su se istovremeno analizirala različita, u potpunosti drukčija ispitivanja (meta-analiza).

Dijetom s formulom može se značajno jače ograničiti unos kalorija. Dijete s formulom obično se sastoje od gotovih napitaka ili hrane u prahu koja se treba pomiješati s tekućinom. Oni u cijelosti ili djelomično zamjenjuju pojedine obroke. Uz pridržavanje dijeta s formulom pod liječničkim nadzorom, 77 % sudionika postiglo je smanjenje tjelesne težine veće od 5 % unutar jedne godine, a gotovo polovica sudionika smanjila je svoju tjelesnu težinu za više od 10 %. U jednom drugom ispitivanju, vrlo strogo ograničenje unosa kalorija putem dijete s formulom rezultiralo je smanjenjem težine od 16,1 %, dok je strogo ograničenje rezultiralo smanjenjem od 9,7 %.

Koliko se težine može izgubiti osnovnom terapijom uvelike ovisi o tome koliko su stroga ograničenja kojih se sudionici moraju pridržavati.

Istraživanja u kojima se sažimaju različita ispitivanja pritom pokazuju da već i smanjeni unos masti bez daljnjih mjera dovodi do nešto manje težine, indeksa tjelesne mase (BMI), opsega struka i postotka tjelesne masti. Time se naglašava važnost smanjenja unosa masti putem prehrane pri liječenju prekomjerne težine i pretilosti. Upravo je to bit koncepta linije proizvoda L112.

### Potporne mogućnosti liječenja

Ova osnovna terapija može biti popraćena raznim drugim konzervativnim oblicima liječenja kao što su posebne prehrane terapije, gotovi proizvodi, dodaci prehrani, medicinski proizvodi ili lijekovi. Za sprječavanje pretilosti načelno se preporučuje osnovna terapija. Treba napomenuti da se u načelu trebaju primjenjivati samo oni oblici liječenja čija je učinkovitost i sigurnost dokazana u kliničkim ispitivanjima. Zbog ograničenih kliničkih podataka, nema općih preporuka stručnih društava (npr. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG)) za uzimanje dodatka prehrani i medicinskih proizvoda. Ako su dostupni podaci o učinkovitosti i sigurnosti medicinskog proizvoda, stručna društva smatraju da bi njegova primjena za mršavljenje u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih osoba mogla imati smisla.

### Potporna terapija lijekovima

Prema smjernicama njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG), liječenje lijekovima uzima se u obzir samo za pretile (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) pacijente ili pacijente s prekomjernom tjelesnom težinom (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) sa značajnim popratnim bolestima, kao dodatak prehranbenim mjerama i fizičkom kretanju.

Sažetak o sigurnosnoj i kliničkoj učinkovitosti (SSCP) prema Koordinacijskoj skupini za medicinske proizvode (MDCG), rujan 2019., rev. 1 29. 3. 2023.

Među konzervativnim pristupima, uzimanje lijekova nosi potencijalno najveći rizik zbog njihova farmakološkog djelovanja i time povezanih nuspojava. Stoga prema konsenzusu stručnih društava taj pristup nema smisla za osobe s prekomjernom težinom bez bolesti povezanih s pretilošću (Smjernica 2014. njemačke Udruge za proučavanje pretilosti (DAG)). Ta se preporuka ne poštuje samo ako je dokazano da je sigurnosni profil terapije lijekovima vrlo nizak. Tako je 2009. godine djelatna tvar orlistat oslobođena od obveze propisivanja na recept u cijeloj Europi zbog svog povoljnog sigurnosnog profila i sada je pacijentima s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću dostupna kao adjuvantna terapija već tijekom osnovne terapije.

Budući da linija proizvoda L112 zbog svog čisto fizičkog načina djelovanja nema farmakološko djelovanje te su interakcije s organizmom pacijenta ograničene isključivo na probavni trakt, izbjegavaju se nedostaci potporne terapije lijekovima povezani s farmakološkim načinom djelovanja.

## 7 Predloženi profil i obuka korisnika

Proizvode L112 krajnji korisnici uzimaju u kućnom okruženju odnosno svakodnevnom životu. Proizvodi L112 dostupni su u slobodnoj prodaji. Uzimaju se bez uključivanja medicinskog stručnog osoblja i izvan kliničkog okruženja. Upute za uporabu sadržavaju sve važne podatke za korisnika.