

Tiivistelmä L112-tuotesarjan turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä

Valmistajan SSCP-viitenumero: L112_310_V3

1 Tuotteen tunnisteet ja yleiset tiedot

1.1 Tuotteen kaupp nimi

L112-tuotesarjan tuotevaihtoehtoja voidaan tuoda myyntiin seuraavilla kauppanimillä: formoline, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan

1.2 Valmistajan nimi ja osoite

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Deutschland

1.3 Valmistajan rekisteröintinumero (SRN)

DE-MF-000006199

1.4 Yksilöllinen laitemallin tunniste

426010333L112T4

1.5 Lääkinnällisten laitteiden nimikkeistö

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

1.6 Tuoteluokka

Luokka III

1.7 Tuotteen ensimmäisen sertifikaatin (CE) myöntämisvuosi

2001

1.8 Valtuutettu edustaja

Ei sovelleta

1.9 Ilmoitettu laitos

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

2 Tuotteen käyttötarkoitus

2.1 Käyttötarkoitus

L112-tuotesarjan tuotteet ovat painonpudotukseen ja painonhallintaan tarkoitettuja rasva-aineiden sitoja, joilla on LDL-kolesterolia alentava oheisvaikutus.

L112-tuotesarjan tuotteet vähentävät rasva-aineiden sulavuutta fysikaalisen sitoutumisen avulla ja johtavat siten vähäisempään kalorien saantiin. Siten ne tukevat painonpudotusta, laskeneen painon ylläpitämistä ja LDL-kolesterolin laskua.

2.2 Indikaatiot ja kohderyhmä

Ylipainon ja lihavuuden hoitoon

L112-tuotesarjan tuotteet on yhdessä vähäkalorisen ruokavalion kanssa tarkoitettu aikuisille, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on yli 25.

Ottamista koskeva suositus:

2 tablettia kaksi kertaa päivässä.

Ota tabletit kokonaisina runsaan vähäkalorisen nesteen (vähintään 250 ml) kanssa, jotta tabletit kulkeutuvat mahalaukkuun. Koska L112-tuotesarjan tuotteet ovat runsaskuituisia valmisteita, varmista, että juot riittävästi eli vähintään 2 litraa nestettä päivässä.

Painonhallintaa varten vuorokausiannokseksi voi vähentää 2 tablettia.

2.3 Vasta-aiheet

L112-tuotesarjan tuotteita eivät saa käyttää:

- henkilöt, joiden tiedetään olevan allergisia äyriäisille tai jollekin tuotteiden ainesosista
- alipainoiset potilaat (BMI < 18,5 kg/m²)
- raskaana olevat ja imettävät naiset
- henkilöt, joilla on esim. kroonista ummetusta tai suolitukos, ja
- henkilöt, joilla on käytössä säännöllinen suolen toimintaa vähentävä lääkitys

3 Tuotteen kuvaus

3.1 Tuotekuvaus

L112-tuotesarja sisältää 500 mg:n ja 750 mg:n painoisia kaksoiskuperia tabletteja. Ainesosien prosentuaalinen osuus on kummassakin kokovaihtoehdossa sama. 750 mg:n tabletti sisältää siis 50 % enemmän aktiivista ravintokuitua. Suosittelemme suurempaa kokoa yli 75-kiloisille henkilöille.

Koostumus:

Aktiivinen ravintokuitu polyglukosamiini L112 (73 %): L112:n eritelmä: β-1,4-polymeeri D-glukosamiinista ja N-asetyyli-D-glukosamiini äyriäisten kuoresta

Apuaineet: askorbiinihappo, viinihappo, tabletinvalmistuksen apuaineet (kasvimagnesiumstearaatti, kasviselluloosa, natriumsulfaatti, piidioksidi)

Tabletit on pakattu läpipainopakkaukseen. Läpipainopakkaukset on pakattu yhdessä käyttöohjeiden kanssa rasiaan.

L112-tuotesarjan tuotteiden tärkein ainesosa on sulamaton aktiivinen ravintokuitu polyglukosamiini L112. Se on luonnollista alkuperää ja pystyy suuren rasvansitomiskykynsä ansiosta sitomaan suuria määriä lipidejä eli rasvoja, rasvahappoja ja kolesterolia ruoansulatuskanavassa. Normaalisti rasvat imeytyvät erittäin tehokkaasti ohutsuolen seinämästä, mutta polyglukosamiini L112 vähentää tätä selvästi. L112 vaikuttaa pääasiassa lihavuuteen, joka johtuu runsasrasvaisesta ruokavaliosta, kuten rasvaisesta lihasta, makkarasta, voista, juustoista, sipseistä, pähkinöistä, leivonnaisista tai munista. Muita ravinnon ainesosia, kuten sokeria, hiilihydraatteja, valkuaisaineita tai alkoholia ei sidota, joten niiden tuomaa kalorimäärää on pienennettävä, koska muuten ne ovat täysin kehon käytettävissä.

L112-tuotesarjan tuotteen ottamista runsaasti vitamiineja sisältävien aterioiden (esim. salaatti, kasvikset) ja korkealaatuisten öljyjen tai omega-3-rasvahappojen (esim. lohi) kanssa ei suositella, koska rasvaliukoiset vitamiinit ja välttämättömät rasvahapot voivat osittain sitoutua.

3.2 Viittaus aiempiin tuoteversioihin

Lääkinnällisen L112-tuotesarjan toi ensimmäisen kerran CE-merkittynä lääkitsevä laitteena myyntiin Biomedica Pharma-Produkte GmbH vuonna 2001 sen jälkeen, kun ilmoitettu laitos mdc medical device certification GmbH (CE 0483) oli suorittanut sille vaatimustenmukaisuuden arviointimenettelyt. Tämän jälkeen vaikutuksen kannalta olennaisten ainesosien eli polyglukosamiinin L112, askorbiinihapon ja viinihapon laadullinen ja määrällinen koostumus ei ole muuttunut.

Vuonna 2003 tuote luokiteltiin uudelleen, ja sille suoritettiin luokan III tuotteiden vaatimustenmukaisuuden arviointimenettely.

Vuodesta 2005 valmistajana on ollut Certmedica International GmbH.

Valmistusprosessissa siirryttiin vuonna 2012 käyttämään suorapuristusta, mikä suuntautui vain rakeistuksen apuaineisiin, mutta tablettien koostumus pysyi muuttumattomana.

Vuonna 2017 tuotelinjaa laajennettiin kokonaispainoltaan 750 mg:n tabletilla, jonka suhteellinen koostumus on identtinen kaksoiskuperan 500 mg:n tabletin kanssa.

Kummankin tuoteversion (kaksoiskuperat 500 mg:n tabletit ja kaksoiskuperat 750 mg:n tabletit) tekniselle dokumentaatiolle suoritettiin asetuksen (EU) 2017/745 mukainen onnistunut vaatimustenmukaisuuden arviointimenettely lokakuussa 2021 ja laadunvalvonnalle helmikuussa 2022.

Näiden välillä kummastakin tablettikokovaihtoehdosta kehitettiin versio, jonka apuainekoostumusta on mukautettu vähän. Tablettiapuaineita kroskarmelloosinatriumia ja povidonia ei enää käytetä, vaan tilalla on natriumsulfaatti. Kohdassa 3.1 ilmoitettu koostumus vastaa tätä mukautettua koostumusta.

L112-tuotesarjasta on myynnissä erilaisia tuotevaihtoehtoja (pakkauskoost, lokalisoitujen pakkaustekstit, kauppanimet ja vaikuttavien aineiden määrät). Certmedica GmbH:n myyntitoimien painopiste on Saksassa ja Itävallassa. Lisäksi sitä on toimitettu kuluneen 20 vuoden aikana myyntiliikkeisiin 31 maassa.

Vuodesta 2001 L112-tuotesarjan tuotevaihtoehtoja on myyty useita miljoonia, ja ne ovat osoittautuneet turvallisiksi ja tehokkaiksi.

3.3 Tuotteen kanssa käytettävien lisätarvikkeiden kuvaus

L112-tuotesarjan lääkitseviä laitteita käytetään ilman muita lisätarvikkeita.

3.4 Muiden sellaisten tuotteiden tai laitteiden kuvaus, joiden kanssa tuotetta on tarkoitus käyttää

L112-tuotesarjan lääkitseviä laitteita ei käytetä yhdessä muiden tuotteiden tai laitteiden kanssa.

4 Vaarat ja varoitukset

4.1 Vaarat ja epätoivotut vaikutukset

Sivuvaikutukset

L112-tuotesarjan tuotteiden käyttö voi tilapäisesti muuttaa ulosteen koostumusta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu ruoansulatusongelmia (ummetus, ilmavaivat, turvotus), jotka johtuvat pääasiassa riittämättömästä nesteestä saannista. Vaikutuskohdassa eli mahasuolikanavassa ilmenevät sivuvaikutukset ovat yksittäistapauksia ja lieviä. Niiden esiintyvyys on alle 1:10 000 myytyä pakkausta kohti.

Allergiset reaktiot johtuen jostain tuotteen ainesosalle tai sisältämästä ainesosasta tai mahdollisesta pölypunkki-allergiasta, ovat mahdollisia hyvin harvinaisissa tapauksissa (oireita voivat olla seuraavat: ihottuma, turvotus, kutina, pahoinvointi, oksentaminen, ripuli).

Sivuvaikutukset ja allergisen reaktion aiheuttamat oireet ilmenevät yksittäistapauksina ja lievinä. Niiden esiintyvyys on alle 1:10 000 myytyä pakkausta kohti.

L112-tuotesarjan markkinointihistoriassa ei vielä aiemmin ole mainittu vakavia allergisia reaktioita, riskienhallinnan puitteissa tehdyissä tutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä anafylaktisen sokin ja kitosaanin suun kautta käyttämisen välisestä yhteydestä.

Teoriassa tällainen reaktio on kuitenkin mahdollinen, jos henkilö on allerginen äyriäisille. Tästä syystä L112-tuotesarja on vasta-aiheista henkilöille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä tai saavan allergisia reaktioita äyriäisistä tai muista tuotteen ainesosista.

Yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat lievät ja ohimenevät ruoansulatuksen häiriöt ja sopimattomuusreaktiot.

Seuraavassa taulukossa esitetään ilmoitettujen sivuvaikutusten esiintyvyys suhteessa myyntiin tuotuihin pakkauksiin.

Taulukko 1 L112-tuotesarjan yhteydessä ilmenneet sivuvaikutukset

Sivuvaikutukset (IMDRF*-koodi)	Ilmoituspäivä + edeltävät 12 kuukautta (N)	N – 12 kuukautta (N2)	N – 12 kuukautta (N3)	N – 12 kuukautta (N4)
	2022	2021	2020	2019
Ruoansulatuksen häiriöt (E10)	0,0045 %	0,0034 %	0,0032 %	0,0015 %
Allergiset reaktiot (E04)	0,0011 %	0,0012 %	0,0012 %	0,0021 %
Yleiset (E23)	0,0004 %	0,0008 %	0,0014 %	0,0004 %
Muut (E24)	0 %	0,0001 %	0 %	0 %

*IMDRF = International Medical Device Regulators Forum julkaisee koodit kliinisille merkeille, oireille ja tiloille lääkinnällisiin laitteisiin liittyvien tapahtumien luokitteluun

Ilmoitetut sivuvaikutukset ovat harvinaisia yksittäistapauksia. Nähtävissä ei ole mitään esiintyvyyttä tai trendiä. Ilmoitetut sivuvaikutukset olivat lieviä ja reversiibeileitä.

Yhteisvaikutukset:

L112-tuotesarjan tuotteiden rasvansitomiskyvyn ansiosta voidaan ravintorasvojen lisäksi sitoa (rasvaliukoisia) vaikuttavia farmaseuttisia aineita (kuten epilepsialääkkeet, veronohennuslääkkeet, hormonivalmisteet, ehkäisytabletit) tai rasvaliukoisia vitamiineja (A-, D-, E- ja K-vitamiinit). Rasvaliukoisten (lipofiilisten) vaikuttavien aineiden käytettävyys voi olla heikentynyt. Tässä tapauksessa on suositeltavaa odottaa vähintään neljä tuntia ennen L112-tuotteiden ottamista.

L112-tuotesarjan ottamista runsaasti vitamiineja sisältävien aterioiden (esim. salaatti, kasvikset) ja korkealaatuisten öljyjen tai omega-3-rasvahappojen (esim. lohi) kanssa ei suositella, koska rasvaliukoiset vitamiinit ja välttämättömät rasvahapot voivat osittain sitoutua.

L112-tuotteiden ja lääkeaineiden ilmenneistä yhteisvaikutuksista ei ole näyttöä. Kahdessa L112-tuotesarjalla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, joissa arvioitiin tätä ominaisuutta kliinisen käytännön kannalta olennaisissa vaikuttavissa aineissa, ei ilmennyt näyttöä olennaisesta riskistä. Tällaisten yhteisvaikutusten minimoimiseksi suositellaan kuitenkin, että L112-tuotesarjan ja muiden lääkeaineiden käyttämisen välillä on vähintään neljän tuntia.

Jos sivuvaikutuksia tai yhteisvaikutuksia ilmenee, suositellaan lopettamaan L112-tuotesarjan tuotteen käyttö ja ottamaan tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Jos havaitset terveydentilasi vakavaa heikkenemistä L112-tuotesarjan tuotteen käytön yhteydessä, ilmoita siitä valmistajalle Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, ja toimivaltaiselle viranomaiselle.

4.2 Varoitukset ja varotoimenpiteet**Varoitukset:**

Seuraavissa tapauksissa L112-tuotesarjan tuotteita tulee ottaa ainoastaan lääkärin konsultaation jälkeen:

- pitkäaikainen lääkitys
- vakavat ruoansulatuskanavan sairaudet ja ruoansulatuskanavan leikkausten jälkeen
- iäkkäät henkilöt (yli 80 vuotta).

Säilytä poissa lasten ulottuvilta.

Sisältää eläinperäisiä kuituja.

Varotoimenpiteet:

Ota tabletit kokonaisina runsaan vähäkalorisen nesteen (vähintään 250 ml) kanssa, jotta tabletit kulkeutuvat mahalaukuun. Koska L112-tuotesarjan tuotteet ovat runsaskuituisia valmisteita, varmista, että juot riittävästi eli vähintään 2 litraa nestettä päivässä.

Välttämättömien rasvahappojen ja rasvaliukoisten vitamiinien (A-, D-, E- ja K-vitamiinien) tarpeen täyttämisen varmistamiseksi suosittelemme ottamaan L112-tuotesarjan tuotteita vain kahden tai kolmen pääaterian yhteydessä. Sen lisäksi vähintään yhden aterian päivässä tulisi sisältää korkealaatuista öljyä, joista elimistö saa rasvaliukoisia vitamiineja ja välttämättömiä rasvahappoja. Vitamiinien tarve voidaan kattaa myös monivitamiinivalmisteella.

Riski, että L112-tuotesarja heikentäisi rasvaliukoisten vitamiinien (A, D, E ja K) imeytymistä, voidaan

luokitella vähäiseksi. Potilaalle voidaan kuitenkin suositella monivitamiinivalmisteen käyttämistä riittävän vitamiinien saannin varmistamiseksi. Tämä on lipidien imeytymiseen vaikuttavien vertailuvalmisteiden kohdalla myös yleistä.

4.3 Muita olennaisia turvallisuuskäsitteitä sekä tiivistelmä kaikista toimenpiteistä (FSCA, mukaan lukien FSN)

FSCA:

07.8.2008

BfArM-tapausno: 2977/08; NCA-raporttinro: DE-BfArM-2008-09-22-119 Raja-arvot ylittävän mikrobikontaminaation aiheuttama palautusmenettely

Ongelman piiriin kuuluvat erät poistettiin kokonaan markkinoilta ja tuhottiin. Lisäksi tehtiin juurisyyanalyysi. Mikrobiologisen turvallisuuden varmistamiseksi koko valmistusprosessissa otettiin käyttöön laajennettuja ja lisävarotoimenpiteitä. Valmistusprosessissa otettiin käyttöön lisätarkastuksia.

FSN:

ei mitään

5 Tiivistelmä kliinisestä arvioinnista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta

5.1 Tiivistelmä vertailutuotteen kliinisistä tiedoista

Muiden tuotteiden tietoja ei käytetty suorituskyvyn selvittämiseen.

5.2 Tiivistelmä suoritetuista tarkastuksista saaduista kliinisistä tiedoista

5.2.1 Tutkimus tekijöiltä Cornelli et al. 2017 Tutkimuksen kuvaus

Cornelli et al. kuvaavat 100 osallistujalla suoritettua kaksoissokkoutettua, satunnaistettua ja lumelääkekontrolloitua pitkäaikaistutkimusta. Osallistujissa oli kummankin sukupuolen edustajia, joiden painoindeksi (kg/m²) oli arvojen > 30 ja < 35 välillä (Cornelli et al. 2017). 50 osallistujan ryhmää hoidettiin 1 vuoden ajan L112-tuotesarjan lääkinällisellä laitteella annoksella 2 tablettia kaksi kertaa päivässä ennen kahta pääateriaa. Vertailuryhmä sai lumelääkettä samalla annoksella. Osallistujia ohjeistettiin pienentämään kalorinsaantiaan 10 % ja lisäämään aktiivisuutta yhdeksän metabolisesti toisiaan vastaavan työtunnin verran viikossa. Ruokavalion noudattaminen tarkistettiin kolmen kuukauden välein viikoittaisen kyselyn (ravinnonsaannin arviointi [FIA] 25 erilaisen elintarvikeannoksen perusteella) avulla. Lisäksi seurattiin painoa (BW), vyötärönympärystä (WC), verenpainetta (BP), glukoosia, lipidejä ja herkkää CRP:tä (hs-CRP). Tutkimus rekisteröitiin osoitteessa clinicaltrials.gov numerolla U11111292405 (WHO).

Tulokset:

Tutkimuksen suoritti loppuun 97 osallistujaa (49 L112-tuotesarjaryhmässä, 48 lumelääkeryhmässä).

Painonpudotus oli L112-tuotesarjaryhmässä 12,1 kg (12,7 %) ja 8,0 kg (8,4 %) lumelääkeryhmässä (P < 0,05). Painon muutos L112-tuotesarjaryhmässä oli myös nopeampaa (P < 0,05), sillä painonlasku tässä ryhmässä oli ensimmäisten 6 kuukauden aikana 8,9 kg ja lumelääkeryhmässä

5,6 kg. Lasku oli kummassakin ryhmässä (3,2 kg L112-tuotesarjaryhmässä ja 2,4 kg lumelääkeryhmässä) vähemmän huomattavaa tutkimuksen toisella puoliskolla (6–12 kuukautta). Painonpudotus oli kuitenkin L112-tuotesarjaryhmässä uudelleen merkitsevää ($P < 0,05$, Tukey-testi). Vain 17 % (8/49) lumelääkeryhmän potilaista oli saavuttanut 5 %:n painonpudotuksen 3 kuukauden jälkeen, kun taas L112-tuotesarjaryhmässä saman pudotuksen oli saavuttanut 55 % (27/49) potilaista. Tämä ero oli merkitsevä ($\chi^2 = 16,04$, $P < 0,0001$). 6 kuukauden jälkeen prosenttiosuudet olivat 67 % ja 98 % ($\chi^2 = 16,43$, $P < 0,0001$). BMI:n lasku muistutti painonpudotusta ja oli kummassakin hoidossa merkitsevää ($P < 0,05$). Ensimmäisten 6 kuukauden aikana BMI:n lasku oli tuotesarjaryhmässä 3. Tämän jälkeen seurasi hitaamman pudotuksen jakso, ja 12 kuukauden jälkeen lasku oli 4,3.

BMI:n lasku oli lumelääkeryhmässä merkittävästi pienempää ($P < 0,05$), mikä näkyi matalampana käyränä. 12 kuukauden jälkeen lasku oli vain 2,8. Vyötärönympäryys muuttui L112-tuotesarjaryhmässä 13,3 cm ja lumelääkeryhmässä 10,2 cm ($P < 0,05$). Kummassakin tapauksessa nopein lasku tapahtui ensimmäisten 6 kuukauden aikana.

Huomionarvoista tässä on, että osallistujan syömän ravinnon tarkka kirjaus osoitti, että kalorirajoituksen taso tässä tutkimuksessa verrattuna muihin L112-tuotesarjaa tutkineisiin klinisiin tutkimuksiin verrattuna oli matala.

Kokonaiskolesterolia (TC), LDL-kolesterolia (LDL-C), HDL-kolesterolia (HDL-C) ja triglyseridejä (TG) ei käytetty primäärimuuttujina. Koska kitosaanin teho kolesterolipitoisuuden laskemisessa on tiedossa ja hyvin dokumentoitu (Euroopan toimivaltainen elintarvikeviranomaisen, EFSA, sallii kitosaanien käyttämisen kolesterolinhallintaan, kun päiväannos on ≥ 3 g, huolimatta siitä, minkälainen kitosaani on kyseessä), tämä ei heikennä saatujen tulosten arvoa. Vaikka polyglukosamiiniannos oli tässä tutkimuksessa paljon pienempi kuin EFSA:n suositus ja kolesteroli laski todennäköisesti myös samanaikaisesti noudatetun ruokavalion ansiosta, L112-tuotesarjaryhmässä havaittiin merkitsevästi suurempaa TC-, LDL-C- ja TG-arvojen laskua.

Tekijöiden johtopäätös:

L112-tuotesarja osoittautui tehokkaammaksi kuin lumelääke painon, vyötärönympäryksen, glukoosin, verenpaineen, plasman lipidien ja hs-CRP:n laskemisessa kohtalaisesti lihavilla ihmisillä, jotka vähensivät kalorinsaantiaan 10 % ja lisäsivät kevyesti fyysisistä aktiivisuuttaan. Ravitsemuksen seuranta FIA:n avulla oli tehokas väline ruokavalion ylläpitämisen tueksi.

Lähteet:

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

Yhteenveto:

Tämä korkealaatuinen, kliininen pitkäaikaistutkimus osoittaa, että L112-tuotesarjan käyttö johtaa tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkitsevään painonpudotukseen, kun sitä käytetään käyttöohjeessa kuvatulla tavalla. Kliinisen hyödyn edellytykset täyttyivät: Se tutkittavien osuus, joka saavutti 5 %:n painonpudotuksen, oli tutkimuslääkeryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä; enemmän tutkittavia saavutti tavoitteen aiemmin. L112-tuotesarjan käyttäminen johti selkeästi suurempaan painonlaskuun tutkimuslääkeryhmässä tutkimuksen loppuun mennessä. L112-tuotesarjan kyky vähentää kolesterolin saantia ravinnosta on kuitenkin todistettu.

5.2.2 Tutkimus tekijöiltä Willers et al. 2012

Tutkimuksen kuvaus

Willers (Willers et al. 2012) otti tähän tutkimukseen 120 ylipainoista ja lihavaa tutkittavaa. Ravitsemusmuutoksen pohjaksi potilaat ottivat kerran päivässä ateriankorvikkeena runsaasti proteiinia sisältävää valmistetta. Tämän lisäksi puolet osallistujista (n = 60) otti kaksi L112-tuotesarjan tablettia (F + LA -ryhmä) kerran päivässä ja toinen puolikas (n = 60) kaksi lumelääketablettia (F + P -ryhmä). Osallistujia ei ohjeistettu rajoittamaan tai arvioimaan kalorinsaantiaan muulla tavoin eikä sitä dokumentoitu. Mittaukset tehtiin viikoilla 0, 6 ja 12 intervention aiheuttaman reaktion määrittämiseksi.

Tulokset:

Kumpikin ryhmä saavutti erittäin merkittävän ($P < 0,001$) painonpudotuksen (F + LA -ryhmä: $-5,5 \pm 3,8$ kg vs. F + P -ryhmä: $-4,7 \pm 3,9$ kg, FAS (Full Analysis Set) -populaatio). Painonpudotus F + LA -ryhmässä oli 0,74 kg suurempi kuin F + P -ryhmässä, vaikka näiden kahden ryhmän välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

F + LA -ryhmän HbA1c ($P < 0,01$), kokonaiskolesteroli ($P < 0,001$), LDL-kolesteroli ($P = 0,002$) ja triasyyliglyseroli ($P = 0,001$) laskivat merkittävästi, kun taas F + P -ryhmässä muutoksia ei ilmennyt. Tutkimus osoitti, että ateriankorvike yksin tai yhdessä L112-tuotesarjan (2 tablettia kerran päivässä) kanssa käytettynä edistää painonpudotusta. L112-tuotesarjan käyttäminen ateriankorvikkeen lisänä oli tehokkaampaa glukoosi- ja lipidiparametrien laskussa kuin ateriankorvikkeen käyttäminen yksinään.

Tekijöiden johtopäätös:

Kliininen tutkimus osoittaa, että ateriankorvikemenetelmän kohtalainen käyttö 12 viikon sisällä johti kliinisesti merkitsevän painon merkittävään putoamiseen. Kun lisäksi käytettiin L112-tuotesarjan sisältäviä lipidejä itseensä imeviä tabletteja (2 tablettia kerran päivässä), jotka sisältävät polyglukosamiinia, aterian yhteydessä päivällä, havaittiin, että lumelääkkeeseen verrattuna se johti lievään mutta ei merkitsevään lisäpainonpudotukseen. Painonpudotusta tärkeämpää pitäisi kuitenkin olla se pääasia, että tämä hoitomenetelmä vaikutti suotuisasti hiilihydraatti- ja lipidiaineenvaihduntaan ja johti merkittävään HbA1c:n, insuliinin, TC:n, LDL-C:n ja TAG:n laskuun.

Lähteet:

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

Yhteenveto:

Vaikka tässä kliinisessä tutkimuksessa L112-tuotesarjan tehoa ylipainon hoidossa ei voitu osoittaa, tämä ei kyseenalaista lääkinnällisen laitteen vaadittua käyttötarkoitusta, koska potilaille annettiin vain puolet siitä L112-tuotesarjan määrästä, joka ylipainon hoitamiseen on tarkoitettu. Vastaavasti L112-tuotesarjaryhmässä havaittiin lumelääkeryhmään verrattuna vähäistä mutta ei merkittävän selvää painonpudotusta. Tämä tulos osoittaa, että kliiniset tiedot todistavat vaaditun käyttötarkoituksen painonhallinnan tukemisessa.

5.2.3 Tutkimus tekijöiltä Pokhis et al. 2015

Tutkimuksen kuvaus:

Pokhis et al. noudatti satunnaistettua, kaksoissokkoutettua ja lumelääkekontrolloitua tutkimussuunnitelmaa kahdessa tutkimuskeskuksessa (Pokhis et al. 2015). Osallistujat noudattivat standardihoitoa (ST), mikä tarkoitti vähäkalorista ruokavaliota (päivittäinen kalorivaje 500 kaloria) ja päivittäisen liikunnan lisäämistä (7 MET-tuntia viikossa).

Potilaat satunnaistettiin saamaan standardihoitoa ja lumelääkettä (ST + PL) tai standardihoitoa ja L112-tuotesarjaa (ST + PG). Osallistujia neuvottiin ottamaan vähintään 24 viikon ajan 2 tablettia kaksi kertaa päivässä ennen kumpaakin päivän rasvapitoisinta ateriaa. Ensisijaisina tavoitekriteereinä pidettiin painoa, BMI:tä, vyötärönympärystä ja aikaa, joka 5 %:n painonpudotukseen (5R) tarvitaan.

Tulokset:

Tutkimukseen alun perin kirjatusta 115 potilaasta kuusi ei täyttänyt sisäänottokriteerejä BMI:n osalta ja kaksi osallistui vain sisäänottokäyntiin. Nämä kahdeksan potilasta suljettiin pois ITT (Intention to treat) -populaatiosta. Keskimääräinen painonlasku 25 viikon ajanjaksolla ITT-populaatiossa (N = 107) oli 5,8 +/- 4,09 kg ST + PG -ryhmässä ja 4,0 +/- 2,94 kg ST + PL -ryhmässä (pU = 0,023; pt = 0,010). 25 viikon jälkeen 34 osallistujaa oli saavuttanut 5 %:n painonpudotuksen ST + PG -ryhmässä (64,1 %) ja 23 osallistujaa ST + PL -ryhmässä (42,6 %) (ITT) (p Fisher = 0,033). Painonpudotus hypokalorisen ruokavalion avulla osoittautui tehokkaaksi. PG:n lisävaikutus yhdessä standardihoidon kanssa voi saada aikaan merkittävästi paremman painonpudotuksen kuin lumelääke. Raportoitujen tietojen ja löydösten ulkoinen validiteetti varmistetaan sillä tosiasialla, että ST + PL -ryhmä saavutti painonpudotuksen, joka on verrattavissa asianosaisen yhdistyksen asiantuntijoiden (Deutsche Adipositas Gesellschaft 2019) kuvauksen mukaiseen tason 1 ruokavaliointerventioon.

Tekijöiden johtopäätökset:

Osallistujilla, jotka saivat ST + PG -hoitoa havaittiin merkittävä 1,8 kg:n lisäpainonpudotus verrattuna ST + PL -hoitoa saaneeseen kontrolliryhmään.

Lähteet:

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.

Yhteenveto

Tämä korkealaatuinen, kliininen tutkimus, joka kesti 25 viikkoa, osoittaa, että L112-tuotesarjan käyttö johtaa tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkitsevään painonpudotukseen, kun sitä käytetään käyttöohjeessa kuvatulla tavalla. L112-tuotesarjan käytöllä saavutettu lisähyöty johti selvästi tunnistettavaan paremmuuteen 5 %:n painonpudotuksen tavoitekriteerin saavuttamisessa. Tämä osoittaa L112-tuotesarjan käytön kliinisen hyödyn perushoidon lisänä.

5.2.4 Tutkimus tekijöiltä Stoll et al. 2017

Tutkimuksen kuvaus:

Kaksoissokkoutettuun tutkimukseen otettiin 64 ylipainoista tai lihavaa tutkittavaa. Tutkimus toteutettiin kahdessa tutkimuskeskuksessa (Stoll et al. 2017). Toinen keskus oli Saksassa [keskus 1] ja toinen Italiassa [keskus 2]. Tutkittaville (26 keskuksessa 1 ja 38 keskuksessa 2) suositeltiin noin 2000 kilojoulen päivittäisen kalorivajeen noudattamista ja päivittäisen liikunnan lisäämistä kolmella MET-tunnilla päivässä. Kummassakin keskuksessa tutkittavat satunnaistettiin, ja heitä hoidettiin 12 viikon ajanjakson aikana L112-tuotesarjalla (2 tablettia kaksi kertaa päivässä) tai orlistaatilla (1 kapseli 3 kertaa päivässä). Potilaiden ja lääkärin onnistuneen sokkouttamisen varmistamiseksi tutkimus- ja lumelääkkeiden erilaisesta antotavasta huolimatta, käytettiin Double-Dummy-suunnitelmaa. Jokaisen osallistujan piti ottaa kaksi tablettia ja yksi kapseli ennen jokaista kolmea pääateriaa (aamupala, lounas, päivällinen). Annostussuosituksen noudattamisen varmistamiseksi L112-tuotesarjaryhmän potilaat saivat aamuisin lumelääketabletteja, mikä tarkoitti kahden tutkimuslääketabletin annosta kahdesti päivässä. Painonpudotusta tarkasteltiin yhdessä 5

prosentin (%) painonpudotuksen (5R) kanssa päämuuttujana. BMI:tä ja vyötärön ympärystä (WC) tarkasteltiin toissijaisina muuttujina.

Tulokset

Kahden ryhmän välillä havaittiin merkittävä ero painonpudotuksessa: 6,7 +/- 3,14 kilogrammaa (kg) L112-tuotesarjaryhmässä ja 4,8 +/- 2,24 kg orlistaattiryhmässä (t-testi $p < 0,05$). BMI:n ja WC:n lasku olivat myös yhtenäisempiä L112-tuotesarjalla tehdyssä hoidossa kuin orlistaattihoidossa (t-testi $p < 0,05$). 5R:n saavuttaneiden tutkittavien määrässä ei ollut merkittävää eroa (70 % L112-tuotesarjaryhmässä ja 55 % orlistaattiryhmässä, khiin neliö -testi $p > 0,05$). L112-tuotesarjan käyttäminen energiansaannin rajoituksen ja liikunnan lisäämisen jälkeen pienentää painoa, BMI:tä ja WC:tä tehokkaammin kuin orlistaatti. Vaikka kumpaakin ryhmää ohjeistettiin noudattamaan vähäkalorisempaa ruokavaliota ja lisäämään liikuntaa, kummassakin keskuksessa Italiassa (keskus 2) havaittiin suuremmasta hiilihydraattikulutuksesta huolimatta L112-tuotesarjaryhmässä 1,6 kilogramman (kg) lisäpainonpudotus verrattuna orlistaattiryhmään (6,2 +/- 3,46 versus 4,6 +/- 2,36 kg).

Tekijöiden johtopäätökset:

Tyypillinen italialainen ruoka on yleensä hiilihydraattirikasta, kun taas saksalaiset ovat taipuvaisia syömään rasvapitoisempaa ruokaa. Tämä johti siihen olettamukseen, että L112-tuotesarja rajoittaa sekä rasvan että hiilihydraattien imeytymistä, mikä selittäisi verrattavissa olevan tehokkaan painonpudotuksen italialaisten osallistujien keskuudessa.

Lähteet:

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.

Yhteenveto:

Tämä korkealaatuinen kliininen tutkimus, joka kesti 12 viikkoa, osoitti, että L112-tuotesarjan käyttäminen käyttöohjeen annostussuunnitelman mukaisesti laskee painoa, BMI:tä ja WC:tä tehokkaammin kuin sallittu lääkeaine orlistaatti. Tutkimuslääkekontrollilla saavutettu painonpudotus tai laskuseuraus (5R) on sillä alueella, että se luokitellaan lääkeaineen kohdalla odotettavissa olevaksi tehoksi. Tutkimussuunnitelman lähtökohtainen sopivuus kliinisten vaikutuksen selvittämiseen on siis todistettu. Tutkimus osoitti L112-tuotesarjan paremman kliinisen hyödyn painonpudotuksen kannalta. L112-tuotesarjassa saavutettu teho oli myös parametrin 5R osalta parempi, mutta ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

5.2.5 Tutkimus tekijöiltä Belcaro et al 2020

Tutkimuksen kuvaus:

Tutkimukseen valittiin 58 ylipainoista tutkittavaa, joiden BMI oli $> 26 < 30$, ja heistä 45 otettiin mukaan tutkimukseen: 34 miestä ja 11 naista iältään 40–50-vuotiaita. Tutkimus aloitettiin 4 viikon aloitusjaksolla, jossa tutkittavat satunnaistettiin kahteen joko 23 tai 22 tutkittavan ryhmään. Kumpikin ryhmä noudatti identtistä SM (Standard Management) -hoitosuunnitelmaa, joka sisälsi ehdotuksia ruokavaliioon ja päivittäiseen liikuntaan, suolan (NaCl) ja lipidien/rasvojen vähentämiseen ruokavaliosta, kasvisten ja hedelmien lisäämiseen sekä terveellisempiin elämäntapoihin, sekä säännöllistä liikuntaa ja stressinhallintaa. Tutkittaville ehdotettiin reipasta kävelyä vähintään tunti päivässä. Muita rajoituksia ei ollut.

Heti ensimmäisen vaiheen jälkeen siirryttiin toiseen 4 viikon mittaiseen vaiheeseen, jossa tutkittavat jaettiin polyglukosamiiniryhmään A (PGA = L112-tuotesarjan olemassa oleva tuote [750 mg]) tai

polyglukosamiiniryhmään B (PGB = resepti, jossa uusi apuainekoostumus [750 mg], katso erot kohdasta 3.2) ja heille jaettiin vastaavat polyglukosamiinikoostumukset kuvatun SM-ohjelman mukaisesti. Kumpaakin polyglukosamiinikoostumusta otettiin samalla annoksella eli neljä 750 mg:n tablettia (2 x 2) ennen pääaterioita niin, että päivittäinen kokonaisannos oli 3 g (vastaa 2,4 g L112-biopolymeeriä).

Ruokavalion pääainesosille tehtiin viikoittain ravinnonsaannin arviointi (FIA), johon sisältyi myös vitamiinien A, C ja E käyttö.

Analyysin päämuuttujat olivat paino (BW), oksidatiivinen stressi (OS) ja kehon rasvamassa (FM %; FM kg). Vatsanympärystä (AC), lipidejä, glukoosipitoisuutta ja hs-CRP-pitoisuutta tarkkailtiin apumuuttujina. Muutokset ulosteessa otettiin myös huomioon.

Tulokset:

Aloituskjakson aikana useimpien muuttujien kohdalla havaittiin merkittävä lasku. Seuraavan neliviikkoisen hoitajakson aikana BW:n, AC:n, OS:n ja FM:n laskut olivat kummallakin koostumuksella samankaltaisia ja tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$ ANOVA). FM laski PGA:n ja PGB:n merkittävästi eli noin 7 %. Myös lipidipitoisuus ja hs-CRP laskivat merkittävästi. FIA:n tulokset olivat kummassakin ryhmässä päämuuttujien perusteella hyvin samankaltaiset, ja muutokset ulosteessa olivat kummassakin hoidossa vaihtelevia. Lukuun ottamatta muutamia ilmavaivatapauksia, jotka kestivät vain päivän ja olivat kliinisesti epäolennaisia, mitään sivuvaikutuksia ei havaittu. Koostumuksia voitiin pitää tasavertaisina.

Koska kyseessä oli aktiivisesti kontrolloitu tutkimus, tutkimussuunnitelman validiteetti tarkastettiin vertaamalla kliinisten tutkimusten tuloksia, jotka oli saatu L112-tuotesarjan olemassa olevasta tuotteesta annostuksella 500 mg. Aluksi BW:n lasku oli kummassakin tutkimusvaiheessa (aloitus- ja kontrollivaihe) melko johdonmukaista, mikä perustuu osittain ravitsemukseen (suolan ja makeiden juomien vähentäminen sekä hedelmien ja kasvien lisääminen) ja elämäntapamuutokseen. PGA- ja PGB-hoidoissa saavutettiin hyvin lyhyestä hoidon kestosta huolimatta johdonmukaisempi BW:n lasku kuin aiemmissa tutkimuksissa.

BW:n lasku oli kummassakin ryhmässä noin 1,6 kg aloitusvaiheessa. L112-tuotesarjalla tehdyn hoidon aikana saavutettiin 3,5–3,7 kg:n (PGA tai PGB) painonpudotus, mikä viittaa siihen, että SM:n ja PG:n välillä oli yhteisvaikutus, joka kaksinkertaisti noudatetun ruokavalion vaikutuksen.

Tekijöiden johtopäätös:

Sekä PGA- että PGB-koostumuksen yhteydessä nähtiin samanlainen BW:n OS:n ja FM:n väheneminen. Myös hs-CRP-pitoisuus laski, mikä taas kertoo jonkinlaisesta tulehdusta ehkäisevästä aktiivisuudesta. Lukuun ottamatta vähäisiä ohimeneviä ilmavaivatapauksia, jotka olivat kliinisesti epäolennaisia, mitään sivuvaikutuksia tai muutoksia ulosteessa ei havaittu.

Yhteenveto:

Belcaron tutkimuksen (Belcaro et al. 2020) aiheena oli reseptien kliinisen vastaavuuden todistaminen L112-tuotesarjan uuden apuainekoostumuksen ja L112-tuotesarjan olemassa olevan tuotteen välillä. Jotta mahdolliset erot vaikutuksessa saataisiin selville mahdollisimman tarkasti, tutkimusjoukon hyvä homogeenisuus varmistettiin kattavilla poissulkukriteereillä. Huolimatta siitä, että tutkimus kesti suhteellisen lyhyen aikaa eli 4 viikkoa, L112-tuotesarjan käytön avulla saavutettiin painonpudotus, joka oli olemassa olevien L112-tuotesarjan kaksoiskuperien tablettien (500 mg) vaikutukseen verrattuna huomattavasti selkeämpi. Lumelääkekontrollin puuttuminen ei

rajoita tämän tuloksen todistusvoimaa. Koska L112-tuotesarjan käyttöön liittyi neliviikkoinen aloitusvaihe identtisine ravitsemus- ja käyttäytymismuutoksineen, joiden noudattamista seurattiin ja dokumentoitiin, voitiin L112-tuotesarjan käytön myötä saavutettu vaikutus arvioida myös ilman lumelääkekontrollia.

Havaittiin, että tutkittavien paino putosi 4 viikon L112-tuotesarjan käyttövaiheen aikana 3,5 tai 3,7 kg, kun taas painonpudotus samoin neliviikkoisen aloitusvaiheen aikana oli ainoastaan 1,6 kg kummassakin ryhmässä. Tästä huolimatta tutkimuksen todistearvo on kuitenkin tapausmääräarviointien puuttumisen, ensisijaisen päätetapahtuman määritelmän puuttumisen ja tutkimuksen lyhyen keston vuoksi rajallinen.

5.2.6 Tutkimus tekijöiltä Cornelli (Cornelli et al. 2022)

Tutkimuksen kuvaus:

Tähän satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun ja lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 150 ylipainoista ja lihavaa potilasta yhdessä tutkimuskeskuksessa. Kummallekin ryhmälle annettiin yksilöllinen ohjeistus ja kirjalliset ohjeet ruokavaliohoidon toteuttamiseen kolmella tarkkaan punnitulla aterialla, jotka kattoivat 100 % ruokavalion alun energiantarpeesta (EEB). Harris-Benedictin kaavan perusteella laskettiin (laskettu CASIMET-ohjelmistolla), että noin 30 % energiasta oli peräisin rasvoista, 60 % hiilihydraateista ja 15 % proteiineista (ihannepaino edellytti vähintään 0,8 g valkuaisaineita), joiden natriumpitoisuus oli tarkistettu, mikä vastaa Välimeren ruokavaliomallin peruseräiteitä. Tutkimuslääkkeenä oli L112-tuotesarja neljän 750 mg:n tabletin annoksella (2 x 2) ennen pääaterioita niin, että päivittäinen kokonaisannos oli 3 g (vastaa 2,4 g L112-biopolymeeriä). Tiedot kirjattiin alussa, 45 päivän jälkeen ja 90 päivän jälkeen. Tutkimus rekisteröitiin osoitteessa clinicaltrials.gov numerolla NCT04375696.

Tulokset:

150 tutkimukseen otetusta tutkittavasta 119 (58 L112-tuotesarjaryhmässä ja 61 lumelääkeryhmässä) suoritti tutkimuksen loppuun. Tämä tekijöiden Cornelli et al. pitkäaikaistutkimukseen verraten suuri keskeyttämisosuus johtui koronapandemiasta. COVID-19-infektioon sairastuneet potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Muun muassa voidaan olettaa, että jotkut tutkimukseen osallistujat välttivät seurannan edellyttämää käyntiä lääketieteellisessä laitoksessa, mikä johti tutkimuksen keskeyttämiseen ilman syytä.

Samoin sekä ITT (Intention To Treat) -analyysissä että hoitosuunnitelma-analyysissä (PP) havaittiin selvästi suurempi painonpudotus kuin lumelääkeryhmässä. Vaikka tämä vaikutus oli ITT (Intention To Treat) -analyysissä vastaavassa suuruusluokassa (lumelääke: -1,08 kg; tutkimuslääke: -3,76 kg) kuin hoitosuunnitelma-analyysissä (PP) (lumelääke: -1,12 kg; tutkimuslääke: 3,71 kg), vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä vain hoitosuunnitelma-analyysissä. Tilastollisen merkitsevyyden puuttuminen ITT-analyysissä saattoi johtua suuresta keskeyttämisosuudesta (lumelääke: 14; tutkimuslääke: 17). Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa havaitut painonpudotukset jäivät vastaavan Belcaron vuoden 2020 yhdenveroisuustutkimuksen luomista odotuksista hieman. Myös tässä yhteydessä on syytä olettaa, että COVID-19-epidemiaan liittyvät liikkumisrajoitukset tutkimusalueella Italiassa johtivat aktiivisuus- ja liikkumismäärän pienenemiseen, mikä puolestaan vaikutti negatiivisesti painonpudotukseen, sillä Italiasta saaduista tutkimustiedoista käy ilmi, että paino oli noussut pandemian aikana. Rasvaliukoisten vitamiinien (A, E, D3 ja K1) osalta ei havaittu muutoksia.

Lipiditaso (kokonaiskolesteroli, LDL, VLDL, HDL ja triglyseridit) ja glukosamiinitaso eivät muuttuneet tutkimuksen aikana. Kokonaiskolesterolitason osalta kuitenkin niiden tapausten osuus, joissa havaittiin 10 %:n lasku, oli tutkimuslääkeryhmässä merkittävästi suurempi.

Hoidot olivat soveltavuudeltaan samanlaiset. Lumelääkeryhmässä sivuvaikutuksia ei havaittu (0 %) ja tutkimuslääkeryhmässä havaittiin yksi fekaloomatapaus (ulostekivettymä) (< 2 %).

Tekijöiden johtopäätös:

L112-tuotesarjan käyttö verrattuna lumelääkkeen käyttämiseen osoittautui vähintään kolme kertaa tehokkaammaksi, kun sitä käytettiin samojen ruokavalioon ja liikuntaan liittyvien ehtojen mukaisesti. Tämä on kliinisesti merkitsevä suorituskky suhteellisen lyhyellä hoitoajalla.

Yhteenveto:

Tutkimuksen aiheena oli reseptien kliinisen vastaavuuden vahvistaminen L112-tuotesarjan uuden apuainekoostumuksen ja L112-tuotesarjan olemassa olevan tuotteen välillä. Tämä tutkimus on menetelmältään korkealaatuinen. Kliininen päätetapahtuma on määritelty selvästi, ja sen perässä on siihen perustuva tapausmääräarvio. Tässä tutkittavapopulaatiossa L112-tuotesarjan käyttö johti selvästi suurempaan painonpudotukseen lumelääkkeeseen verrattuna. Se tosiasia, että tämä ero on tilastollisesti merkitsevä vain PP-analyysissä, rajoittaa tulosten todistusvoimaa hieman. Vaikka sekä nämä rajoitukset että samoin vähäiseksi havaittu painonpudotus voidaan hyvin selittää COVID-19-pandemian vaikutuksilla, tämä tulos osoittaa erityisesti yhdessä muita reseptin 2020 tietoja tarkasteltaessa mukautetun reseptin kliinisen vastaavuuden olemassa olevan tuotteen kanssa.

5.3 Tiivistelmä muista lähteistä saaduista kliinisistä tiedoista**5.3.1 Tutkimus tekijöiltä Sanhueza et al. 2018****Tutkimuksen kuvaus:**

Tässä avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 25 lihavaa potilasta (80 % naispuolisia, tyypin 2 diabeetikkoja tai diabeteksen esiasteella olevia, metformiini ja ei-lääkkeellinen hoito), L112-tuotesarjaan yhdistettiin 12 viikon ajan ruokavaliosuunnitelma sekä yksilöllistä ja kontrolloitua liikuntaa. Potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia, suljettiin pois tutkimuksesta: kasvaimet, sydän- ja verisuonisairaudet, maha-suolistosairaudet, munuaissairaudet, allergiset ja mielenterveyden häiriöt, kuten bulimia ja/tai anoreksia. Antropometriset ja ravitsemusfysiologiset parametrit kontrolloitiin kahden viikon välein. Laboratorioarvot otettiin hoidon alussa ja lopussa. Keskiarvo, keskihajonta, mediaani ja prosenttipiste selvitettiin tilastollisella analyysillä SPSS-ohjelmistoa käyttämällä. Merkitsevyytasoksi saatiin $p < 0,05$.

Tulokset

Tutkittavat saavuttivat 12 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana seuraavat tulokset: Painonpudotus $93 \pm 18 - 90 \pm 19$ kg, kehon painoindeksi $35 \pm 6 - 34 \pm 6$ kg/m², vyötärönympäryys $109 \pm 11 - 105 \pm 11$ cm ja systolinen verenpaine $125 \pm 12 - 117 \pm 11$ mmHg ($p < 0,05$). Paastosokeri laski arvosta 100 ± 40 arvoon 96 ± 33 mg/dl, HbA1c arvosta $7,8 \pm 1,1$ arvoon $7,2 \pm 0,9$ % ja triglyseridit arvosta 151 ± 68 arvoon 126 ± 39 mg/dl ($p < 0,05$). LDL-kolesteroli muuttui arvosta 109 ± 34 arvoon 106 ± 30 mg/dl (NS).

Tekijöiden johtopäätös:

L112-tuotesarjan käyttö on turvallinen ja tehokas vaihtoehto diabeetikoiden ja diabeteksen esiasteella olevien lihavuuden hoitoon 12 viikon hoitojaksolla.

Lähteet:

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.

Yhteenveto:

Tämän kontrolloimattoman, avoimen tutkimuksen todistearvo oli vähäinen. Koska kyseessä oli ITT (Investigator Initiated Trial) eikä tutkimusdokumentaatio ollut valmistajan saatavilla, tutkittavien

ravitsemukseen ohjaukseen ja kontrollointiin liittyviä tietoja ei ole saatavilla. Tästä huolimatta L112-tuotesarjan käytöllä saavutettiin kliinisesti merkitsevä pudotustulos.

5.3.2 Käyttäjäkyselyn tulokset 2020–2021

L112-tuotesarjan turvallisuus ja suorituskyky todettiin kliinisissä tutkimuksissa (5.2). Jotta L112-tuotesarjan turvallisuus ja käyttöolosuhteet jokapäiväisessä käytössä saatiin selville tehokkaasti, käyttäjiltä kerättiin palautetta verkkokyselyn avulla. Vastaajat pääsivät kyselyyn eri pakkauskokojen rasiaan painetun QR-koodin avulla. QR-koodi mahdollistaa pääsyn verkkokyselyyn, johon täytetään mm. käyttäjien tiedot sekä turvallisuus- ja käyttöolosuhteet nimettömästi.

Potilaskyselyn tiedot ovat tällä välin käytettävissä. Katsottaessa vain käyttäjäkyselystä saatuja tietoja, suorituskykyyn liittyvät tulokset ovat kliinisissä tutkimuksissa osoitettujen arvojen sisällä ja siis siten kestävä todiste siitä, että kliinisissä tutkimuksissa saadut tulokset saataisiin myös jokapäiväisissä olosuhteissa.

Ilmoitettujen sivuvaikutusten yleisyys osoittaa, että hyöty-riskisuhde on suotuista ja muuttumaton.

Kohdissa 5.2 ja 5.3 mainitut tutkimuksen tulokset on kerätty seuraaviin taulukoihin. Taulukossa 2 on yhteenveto painonpudotuksesta ja taulukossa 3 taas muutoksista kolesterolitasossa.

Taulukko 2: Yhteenveto tutkimustuloksista L112-TUOTESARJAN tehosta painonpudotuksessa

Tutkimus	Lyhytkuvaus	Tehokriteerit		
		Painon muutos tutkimuksen aikana tutkimuslääkkeellä suurempi kuin lumelääkkeellä	Niiden potilaiden määrä, jotka saavuttivat seuranta-aikana > 5 %:n painonpudotuksen	Aika 5 %:n painonpudotuksen saavuttamiseen
Cornelli, 2017 katso 5.2.1	Lumelääkkeeseen verrattuna 12 kuukautta	Tutkimuslääke: -12,1 kg (-12,7 %) Lumelääke: -8 kg (-7,8 %)	Tutkimuslääke 3 kuukauden jälkeen: 55 % (27–49) Lumelääke 3 kuukauden jälkeen: 17 % (8–49) Tutkimuslääke 6 kuukauden jälkeen: 98 % Lumelääke 6 kuukauden jälkeen: 67 %	
Willers, 2012 katso 5.2.2	Lumelääkkeeseen verrattuna 1 tabletti kaksi kertaa päivässä 3 kuukautta	Tutkimuslääke: -5,46 kg Lumelääke: -4,72 kg		
Pokhis, 2015 katso 5.2.3	Lumelääkkeeseen verrattuna 6 kuukautta	Tutkimuslääke: -6,5 kg Lumelääke: -4,3 kg	Tutkimuslääke: 90 % Lumelääke: 55 %	Tutkimuslääke: 56 päivää (mediaani) Lumelääke: 119 päivää (mediaani)

Stoll, 2017 katso 5.2.4	60 mg:n orlistaattiin verrattuna 3 kuukautta	Tutkimuslääke: -6,7 kg Orlistaatti: -4,8 kg	Tutkimuslääke: 70,4 % Orlistaatti: 54,8 %	
Belcaro, 2020 katso 5.2.5	Reseptien vertailu 4 viikkoa	Olemassa oleva tuote (PGA): -3,5 kg uusi resepti (PGB): -3,7 kg		
Cornelli, 2022 katso 5.2.6	Lumelääkkeeseen verrattuna 3 kuukautta	Tutkimuslääkeresepti 2020: -3,71 kg Lumelääke: -1,12 kg; painonpudotus kolme kertaa suurempi kuin lumelääkeryhmässä	Tutkimuslääkeryhmässä ≥ 5 %:n (14/58) painonpudotuksen saavuttaneiden tutkittavien määrä oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä (6/61).	
Sanhueza, 2018 katso 5.3.1	IIIT-seuranta 12 viikkoa	Tutkimuslääke: -3 kg		
PMCF-kysely, katso 5.3.2	Käytön kestossa yksilöllisiä eroja	L112 Extra (750 mg): Käyttö painonpudotukseen: Painonlasku 79 osallistujalla 85 osallistujasta (92,9 %) ei painonlaskua 6 osallistujalla 85 osallistujasta L112 (500 mg): Käyttö painonpudotukseen: Painonlasku 83 osallistujalla 91 osallistujasta (91,2 %) ei painonlaskua 8 osallistujalla 91 osallistujasta	L112 Extra (750 mg): Käyttö painonpudotukseen: ≥ 5 % painonpudotus 41 osallistujalla 85 osallistujasta L112 (500 mg) Käyttö painonpudotukseen: ≥ 5 % painonpudotus 43 osallistujalla 91 osallistujasta	

Taulukko 3: Saavutettu vaikutus kolesterolitason L112-TUOTESARJAN tehoa selvittäneessä tutkimuksessa

Tutkimus	Kolesteroliarvojen kehitys	
	Kokonaiskolesteroli	LDL-kolesteroli
Cornelli, 2017 katso 5.2.1	3 kuukautta: Tutkimuslääke: -5,0 % vs. lumelääke: -1,5 % (p < 0,05) 6 kuukautta: Tutkimuslääke: -6,6 % vs. lumelääke: -2,5 % (p < 0,05) 9 kuukautta: Tutkimuslääke: -9,1 % vs. lumelääke: -3,5 % (p < 0,05) 12 kuukautta: Tutkimuslääke: -9,6 % vs. lumelääke: -4,6 % (p < 0,05)	3 kuukautta: Tutkimuslääke: -5,4 % vs. lumelääke: -2,7 % 6 kuukautta: Tutkimuslääke: -8,8 % vs. lumelääke: -2,7 % 9 kuukautta: Tutkimuslääke: -12,7 % vs. lumelääke: -4,5 % (p < 0,05) 12 kuukautta: Tutkimuslääke: -12,9 % vs. lumelääke: -5,3 % (p < 0,05)
Willers, 2012 katso 5.2.2	Tutkimuslääke: -0,45 mmol/l (-7,4 %) Lumelääke: -0,04 mmol/l (-0,6 %) (p = 0,011)	Tutkimuslääke: -0,30 mmol/l (-7,8 %) Lumelääke: +0,01 mmol/l (+0,2 %) (p = 0,013)

Belcaro 2020 katso 5.2.5	PGA-ryhmä (olemassa oleva tuote): 4 viikon aloitus (standardihoito): 233→218 mg/dl (-6,4 %) 4 viikon PGA + standardihoito: 218→198 mg/dl (-9,2 %) PGB-ryhmä (uusi resepti): 4 viikon aloitus (standardihoito): 225→213 mg/dl (-5,3 %) 4 viikon PGB + standardihoito: 213→194 mg/dl (-8,9 %)	PGA-ryhmä (olemassa oleva tuote): 4 viikon aloitus (standardihoito): 147→139 mg/dl (-5,4 %) 4 viikon PGA + standardihoito: 139→120 mg/dl (-13,7 %) PGB-ryhmä (uusi resepti): 4 viikon aloitus (standardihoito): 145→136 mg/dl (-6,2 %) 4 viikon PGB + standardihoito: 136→117 mg/dl (-14,0 %)
Cornelli, 2022 katso 5.2.6	Tutkimuslääkeresepti 2020: 201,75→198,52 mg/dl (-1,6 %) Lumelääke: 206,13→205,10 mg/dl (-0,5 %) (p = 0,1294) Niiden osallistujien määrä, joiden kokonaiskolesterolin lasku oli kliinisesti merkitsevä eli > 10 %, oli tutkimuslääkeryhmässä merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä (p = 0,0302).	Tutkimuslääkeresepti 2020: 123,17→121,10 mg/dl (-1,7 %) Lumelääke: 126,39→127,00 mg/dl (+0,5 %) (p = 0,1101)

L112-tuotesarjan teho painonpudotuksessa on todettu tunnistettujen ja arvostettujen kliinisten tietojen perusteella. Painonpudotus normaalipainon suuntaan liittyy erilaisin muin positiivisin vaikutuksin terveyteen, kuten seuraavassa tarkemmin kerrotaan:

Ylipaino ja lihavuus ovat erilaisten sairauksien riskitekijöitä. Myös sydän- ja verisuonisairauksien riski on suurentunut. 5–10 %:n painonpudotus laskee keskimääräistä verenpainetta ja pienentää kardiovaskulaarista riskiä 25–40 %. Tämän riskin kannalta myös LDL-kolesterolia laskeva oheisvaikutus vaikuttaa positiivisesti. L112-tuotesarjan aikaansaama painonpudotus vähentää näin myös sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä.

Painonpudotus ja sydän- ja verisuonisairauksien riskin pienentäminen:

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

Nivelvaivat ovat toinen esimerkki ylipainon ja lihavuuden negatiivisesta vaikutuksesta terveyteen. Nivelen kuluminen, jota mitataan polven ruston degeneroitumisesta, ilmenee painonpudotuksen ansiosta merkittävästi hitaammin, mikä parantaa oireistoa. 5 %:n painonpudotus sai aikaan 18 % paremman WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) - pistemäärän polven ja lonkkien osteoartriin osalta. Systemaattisen tarkastelun tekijät päättelivät seuraavaa: "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). L112-tuotesarjan aikaansaama painonpudotus vähentää nivelten kulumista.

Painonpudotus ja nivelsairauksien riskin pienentäminen:

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

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

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

5.4 Tiivistelmä kliinisestä suorituskyvystä ja turvallisuudesta

L112-tuotesarjan käyttötarkoitus:

Rasva-aineiden sitoja

- Painonpudotukseen
- Painonhallintaan

LDL-kolesterolia alentava oheisvaikutus

Kohderyhmä

aikuiset, joiden painoindeksi (BMI) on vähintään 25

Indikaatio

Ylipainon ja lihavuuden hoitoon

on tunnistettujen ja arvostettujen kliinisten tietojen perusteella yksiselitteinen (katso lisätiedot taulukoista 2 ja 3). L112-tuotesarjan käyttö johtaa tässä potilasryhmässä yksiselitteisesti todistettavissa olevaan, kliinisesti merkitsevään hyödyyn painonpudotuksessa. Saavutettu kliininen hyödyt on siten suurempi kuin tyypillisesti mitä lääkärin määräyksellä saatavia lääkkeitä käytettäessä. Menestys perustuu polyglukosamiinin täysin fysikaaliseen toimintaperiaatteeseen. Tämä vaikutus ei riipu käytetyistä tablettiapuaineista, joten myös reseptiin 2020 voidaan soveltaa tätä käyttötarkoitusta ja indikaatiota.

L112-tuotesarjan käyttöön liittyvät riskit siirtyvät melkein kokonaan taustalle ja rajoittuvat mahdollisiin lieviin, ohimeneviin ruoansulatuskanavan vaivoihin, joita voi verrata runsaskuituisen ruokavalion aiheuttamiin (katso luvut taulukosta 1).

Tämä suotuisa riski-hyötyprofiili johtaa siihen, että L112-tuotesarjaa voidaan käyttää jo ylipainon ja lihavuuden perushoidon aikana.

5.5 Käynnissä oleva tai suunniteltu PMCF

Vaikutustavan tarkemmaksi selvittämiseksi tehdään mekaaninen tutkimus. Tämän prospektiivisen, lumelääkekontrolloidun, satunnaistetun, kaksoissokkoutetun vaihtovuoroisen tutkimuksen tavoite on tutkia L112-tuotesarjan vaikutusta kolesterolin imeytymiseen ravinnosta.

Mukana on potilaskysely kokemuksista reseptin 2020 käyttämisestä.

6 Hoitovaihtoehdot

Siirrymme lääketieteellisten ammattijärjestöjen ja -yhteisöjen suosituksista tällä hetkellä käytettävissä oleviin ylipainon ja lihavuuden hoitovaihtoehtoihin seuraavien yksimielisten ajatusten kautta: Painonhallintaan tähtäävä hoito käsittää kaksi olennaista vaihetta: painonpudotusvaihe ja painon vakauttamiseen pitkällä aikavälillä tähtäävä vaihe. Nämä ovat kumpikin olennaisia hoidon pitkäaikaisen onnistumisen kannalta.

Ylipainon ja lihavuuden hoitoon on kaksi perustavanlaatuaista hoitokategoriaa:

- konservatiiviset, ei-invasiiviset hoidot ja
- invasiiviset hoidot.

Invasiiviset hoidot on tarkoitettu vain henkilöille, joiden lihavuus on luokkaa III tai II ja joilla on merkittäviä lihavuuteen liittyviä sairauksia (DAG:n ohjeistus 2014, NICE:n ohjeistus 2016).

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

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

Ylipainon ja lihavuuden konservatiivinen hoito Perushoito

Ylipainon ja lihavuuden hoidon perushoitona ovat aina ruokavalion, liikunnan ja käyttäytymisen muutokset.

Perushoidon konkreettinen onnistuminen riippuu voimakkaasti tehtyjen toimenpiteiden laadusta. Vain harvoissa tutkimuksissa ilmoitettiin painonpudotus prosentteina (%), vaikka ohjeistuksessa korostetaan prosentuaalisen painonpudotuksen merkitystä terveydellisen hyödyn saavuttamisessa. Erittäin heterogeenisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin 6 %:n painonpudotus 12 kuukauden ajanjaksolla ruokavalioneuvonnan yhteydessä. Suurempi pudotus on mahdollinen, kun kalorinsaantia rajoitetaan selvästi voimakkaammin esimerkiksi ateriankorvikkeita käyttämällä: Lääkärin valvonnassa ja ateriankorvikkeilla 77 % osallistujista saavutti vuoden ajanjaksolla yli 5 %:n painonpudotuksen ja vajaa puolet 10 %:n painonpudotuksen. Rajoitettaessa kalorinsaantia erittäin voimakkaasti tai voimakkaasti ateriankorvikkevalmisteilla painonpudotus oli 16,6 % tai 9,7 %. Painonpudotuksen määrä riippuu perushoidossa vahvasti siitä, kuinka suuria osallistujien noudattamat rajoitukset ovat.

Cochranen meta-analyysit osoittivat, että jo rasvankäytön vähentäminen ilman muita toimenpiteitä johti pienempään painoon, BMI:hin, vyötärön ympärukseen ja kehon prosentuaaliseen rasvakoostumukseen, eikä osallistujilla ilmennyt viiteitä seerumin lipidien, verenpaineen tai elämänlaadun heikkenemisestä. Tämä alleviivaa ruoasta saatavan rasvan vähentämisen merkitystä ylipainon ja lihavuuden hoidossa. L112-tuotesarjan konsepti soveltuu juuri tähän (ruoasta saatavien lipidien määrän pienentämiseen), mikä selittää hoitovaihtoehdon pohjaidean.

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

Perushoidon meta-analyysi: 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.

Studie mit starker Einschränkung der Kalorienzufuhr: Tsai et al. (2006). The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*, 14(8), 1283-1293.

Cochrane-Metaanalysen:

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

Liitännäishoitovaihtoehdot

Tätä perushoittoa voidaan tukea useilla muilla konservatiivisilla hoidoilla, kuten ruokavalioneuvonnalla, valmistuotteilla, ateriankorvikkeilla, lääkinnällisillä laitteilla tai lääkkeillä. Lihavuuden ehkäisemiseen suositellaan lähtökohtaisesti perushoittoa. Huomioitavaa on, että yleensä hoidoksi pitäisi käyttää vain sellaisia menetelmiä, joiden teho ja turvallisuus on todettu kliinisissä tutkimuksissa. Ateriankorvikkevalmisteiden ja lääkinnällisten laitteiden käyttämiseen ei rajallisten kliinisten tietojen vuoksi ole mitään yleisiä suosituksia ammattiyhteisöiltä. Kun lääkinnällisen tuotteen tehosta ja turvallisuudesta on olemassa tietoja, sen käyttäminen painonpudotukseen ylipainoisille tai lihaville henkilöille voi ammattiyhteisöjen mielestä olla järkevää (DAG:n ohjeistus 2014).

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

Farmakologinen liitännäishoito vs. L112-tuotesarja

Arvioitaessa tarkasteltuja konservatiivisia lähtökohtia farmakologiset vaihtoehdot otetaan huomioon lihavien tai ylipainoisten potilaiden hoidossa ruokavalioon liittyvien toimenpiteiden ja liikunnan täydennyksenä vain silloin, jos heillä on olennaisia liitännäissairauksia (DAG:n ohjeistus 2014). Konservatiivisten lähtökohtien ohella farmakologinen lähtökohta on juuri se, joka voi aiheuttaa suurimpia riskejä farmakologisen vaikutuksen ja siihen liittyvien sivuvaikutusten vuoksi. Siksi tämä lähtökohta ei ammattiyhteisöjen yksimielisen ajatuksen mukaan ole järkevä sellaisille ylipainoisille tutkittaville, joilla ei ole lihavuuteen liittyviä sairauksia (DAG:n ohjeistus 2014). Vain silloin, kun lääkehoidon turvallisuusprofiili on todistetusti erittäin vähäinen, tätä suositusta rikotaan. Vaikuttavan aineen orlistaatin sopivan turvallisuusprofiilin ansiosta siitä vuonna 2009 koko Euroopassa reseptivapaa, ja se on nyt ylipainoisten ja lihavien potilaiden käytettävissä liitännäishoitona jo perushoidon aikana.

Koska L112-tuotesarjalla ei puhtaasti fysikaalisen vaikutusperiaatteensa vuoksi ole farmakologista vaikutusta ja sen vuorovaikutus potilaan kehossa rajoittuu vain ruoansulatuskanavaan, farmakologiseen liitännäishoitoon liittyvät järjestelmälle ominaiset haitat vältetään.

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

7 Ehdotettu käyttäjän profiili ja koulutus

Loppukäyttäjä käyttää L112-tuotesarjaa kotiympäristössä tai joka päivä. L112-tuotteet ovat myytävissä reseptivapaasti. Lääketieteellinen ammattihenkilöstö ei osallistu valmisteen ottamiseen eikä sitä oteta kliinisessä ympäristössä. Käyttöohjeet sisältävät kaikki käyttäjän tarvitsemat tiedot.

8 Huomautus sovelletuista yhdenmukaistetuista standardeista ja yleisistä määräyksistä

- VERORDNUNG (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte

- Durchführungsverordnung (EU) 2017/2185 vom 23. November 2017 über das Verzeichnis der Codes und der ihnen entsprechenden Produktarten usw.
- Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukte-Durchführungsgesetz – MPDG) vom 28.04.2020, zuletzt geändert 28.06.2022
- Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten Medizinprodukte-Betreiberverordnung – MPBetreibV vom 21.08.2002, zuletzt geändert 21.04.2021
- Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte- Anwendermelde- und Informationsverordnung – MPAMIV) vom 21.04.2021, zuletzt geändert 21.04.2021
- DIN EN ISO 20417:2022-03, Medizinprodukte – Anforderungen an vom Hersteller bereitzustellende Informationen
- ISO 10993-1:2021-05, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems.
- DIN EN ISO 13485:2021-12, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke.
- DIN EN ISO 14155:2021-05, Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis
- DIN EN ISO 14971:2022-04, Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte
- DIN EN ISO 15223-1:2022-02, Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen
- DIN EN ISO 22442-1:2021-08, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden – Teil 1: Anwendung des Risikomanagements
- DIN EN ISO 22442-2:2021-04, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden – Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung
- DIN EN ISO 22442-3:2008-03, Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden – Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie (TSE)
- DIN EN ISO 10993-2:2006-10 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 2: Tierschutzbestimmungen
- DIN EN ISO 10993-5:2009-10 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität
- DIN EN ISO 10993-9:2022-03: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 9: Rahmen zur Identifizierung und Quantifizierung von möglichen Abbauprodukten
- DIN EN ISO 10993-10:2014-10: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Hautsensibilisierung
- DIN EN ISO 10993-17:2009-08: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile
- DIN EN ISO 10993-18:2021-03: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 18: Chemische Charakterisierung von Werkstoffen
- ISO/TR 10993-22:2017-07: Biological evaluation of medical devices – Part 22: Guidance on nanomaterials
- Ph. Eur. 1774 Chitosanhydrochlorid
- Ph. Eur. 0253 Ascorbinsäure
- Ph. Eur. 0460 Weinsäure
- Ph. Eur. 0434 Hochdisperses Siliciumdioxid

- Ph. Eur. 0316 Mikrokristalline Cellulose
- Ph. Eur. 0472 Carmellose-Natrium
- Ph. Eur. 0685 Povidon
- Ph. Eur. 0229 Magnesiumstearat
- Ph. Eur. 0099 Wasserfreies Natriumsulfat
- Ph. Eur. 2.02.24.00 2.2.24 IR-Spektroskopie
- Ph. Eur. 2.09.34.00 2.9.34 Schütt- und Stampfdichte von Pulvern
- Ph. Eur. 2.09.12.00 2.9.12 Siebanalyse
- Ph. Eur. 2.09.38.00 2.9.38 Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben
- Ph. Eur. 2.02.32.00 2.2.32 Trocknungsverlust
- USP Monographie Chitosan
- USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS
- USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS
- USP <211> ARSENIC
- USP <281> RESIDUE ON IGNITION
- USP <616> BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS
- USP <731> LOSS ON DRYING
- USP <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING
- USP <852> ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY
- USP <911> VISCOSITY – CAPILLARY METHODS
- 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 Muutoshistoria

Yhteenvetoraportin tarkistuksen numero	Päivämäärä	Muutokset	Ilmoitetun laitoksen validointi
Versio 01	09.6.2021	Laadinta	<input checked="" type="checkbox"/> Kyllä Kieli: saksa <input type="checkbox"/> Ei
Versio 02	09.3.2022	Sovellettuihin yhdenmukaistettuihin standardeihin ja yleisiin määrittäisiin liittyvän huomautuksen päivitys, toimituksellinen muokkaus	<input type="checkbox"/> Kyllä Kieli: saksa <input type="checkbox"/> Ei
Versio 03	29.3.2023	Lisätty muuttuneet apuaineet, laajennettu kliinisiä todisteita muuttuneiden apuaineiden perusteella, toimituksellinen muokkaus	<input checked="" type="checkbox"/> Kyllä Kieli: saksa <input type="checkbox"/> Ei

Yhteenvetokertomus turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä on lisätty alle:

Yhteenveto L112-tuotesarjan turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä

Versionumero: 03
Päivämäärä: 29.3.2023

Tämä yhteenveto turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä tarjoaa avoimen esityksen L112-tuotesarjan turvallisuuteen ja kliiniseen suorituskykyyn liittyvistä olennaisista näkökulmista. Seuraavat tiedot on suunnattu potilaille ja maallikoille. Kattavampi yhteenveto ammattihenkilöille on tämän asiakirjan ensimmäisessä osassa.

Yhteenveto ei ole tarkoitettu ohjeeksi sairauksien tai vaivojen hoitamiseen. Jos sinulla on kysyttävää sairauksien ja vaivojen hoitamisesta tai L112-tuotesarjan käyttämisestä, ota yhteyttä lääkäriisi tai apteekkihenkilökuntaan. Tämä yhteenveto ei myöskään korvaa käyttöohjeita, jotka ovat tuotteen rasiassa.

1. Tuotteen tunnistet ja yleiset tiedot

Tuotteen kaupp nimi

L112-tuotesarjan tuotevaihtoehtoja voidaan tuoda myyntiin seuraavilla kauppanimillä: formoline, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan

Valmistajan nimi ja osoite

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Deutschland

Yksilöllinen laitemallin tunniste

426010333L112T4

Tuotteen ensimmäisen sertifi kaatin (CE) myöntäm isvuosi

2001

2. Tuotteen käyttötarkoitus

Käyttötarkoitus

L112-tuotesarjan tuotteet ovat painonpudotukseen ja painonhallintaan tarkoitettuja rasva-aineiden sitoja, joilla on LDL-kolesterolia alentava oheisvaikutus.

L112-tuotesarjan tuotteet vähentävät rasva-aineiden sulavuutta fysikaalisen sitoutumisen avulla ja johtavat siten vähäisempään kalorien saantiin. Siten se tukee painonpudotusta, alentuneen painon ylläpitämistä ja LDL-kolesterolin laskua.

Indikaatiot ja kohderyhmä

Ylipainon ja lihavuuden hoitoon

L112-tuotesarjan tuotteet on yhdessä vähäkalorisen ruokavalion kanssa tarkoitettu aikuisille, joiden painoindeksi (body mass index, BMI) on yli 25.

Ottamista koskeva suositus

2 tablettia kaksi kertaa päivässä.

Ota tabletit kokonaisina runsaan vähäkalorisen nesteen (vähintään 250 ml) kanssa, jotta tabletit kulkeutuvat mahalaukkuun. Koska L112-tuotesarjan tuotteet ovat runsaskuituisia valmisteita, varmista, että juot riittävästi eli vähintään 2 litraa nestettä päivässä.

Painonhallintaa varten vuorokausiannokseksi voi vähentää 2 tablettia.

Vasta-aiheet

L112-tuotesarjan tuotteita eivät saa käyttää:

- henkilöt, joiden tiedetään olevan allergisia äyriäisille tai jollekin tuotteiden ainesosista
- alipainoiset potilaat (BMI < 18,5 kg/m²)
- raskaana olevat ja imettävät naiset
- henkilöt, joilla on esim. kroonista ummetusta tai suolitukos, ja
- henkilöt, joilla on käytössä säännöllinen suolen toimintaa vähentävä lääkitys.

3. Tuotteen kuvaus

Tuotekuvaus

L112-tuotesarja sisältää 500 mg:n ja 750 mg:n painoisia kaksoiskuperia tabletteja. Ainesosien prosentuaalinen osuus on kummassakin kokovaihtoehdossa sama. 750 mg:n tabletti sisältää siis 50 % enemmän aktiivista ravintokuitua. Suosittelemme suurempaa kokoa yli 75-kiloisille henkilöille.

Koostumus:

Aktiivinen ravintokuitu polyglukosamiini L112 (73 %): L112:n eritelmä: β-1,4-polymeeri D-glukosamiinista ja N-asetyyli-D-glukosamiini äyriäisten kuoresta

Apuaineet: askorbiinihappo, viinihappo, tabletinvalmistuksen apuaineet (kasvimagnesiumstearaatti, kasviselluloosa, natriumsulfaatti, piidioksidi)

Tabletit on pakattu läpipainopakkaukseen. Läpipainopakkaukset on pakattu yhdessä käyttöohjeiden kanssa rasiaan.

Vaikutustapa

L112-tuotesarjan tuotteiden tärkein ainesosa on sulamaton aktiivinen ravintokuitu polyglukosamiini L112. Se on luonnollista alkuperää ja pystyy suuren rasvansitomiskykynsä ansiosta sitomaan suuria määriä lipidejä eli rasvoja, rasvahappoja ja kolesterolia ruoansulatuskanavassa. Normaalisti rasvat imeytyvät erittäin tehokkaasti ohutsuolen seinämästä, mutta polyglukosamiini L112 vähentää tätä selvästi. L112 vaikuttaa pääasiassa lihavuuteen, joka johtuu runsasrasvaisesta ruokavaliosta, kuten rasvaisesta lihasta, makkarasta, voista, juustoista, sipseistä, pähkinöistä, leivonnaisista tai munista. Muita ravinnon ainesosia, kuten sokeria, hiilihydraatteja, valkuaisaineita tai alkoholia ei sidota, joten niiden tuomaa kalorimäärää on pienennettävä, koska muuten ne ovat täysin kehon käytettävissä.

4. Vaarat ja varoitukset

Vaarat ja epätoivotut vaikutukset

Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos havaitset sivuvaikutuksia, jotka liittyvät L112-tuotesarjan lääkinällisiin laitteisiin, tai jos olet huolissasi mahdollisista riskeistä. Tämä selostus ei korvaa lääkärin tai apteekkihenkilökunnan antamaa neuvontaa.

Sivuvaikutukset

Sivuvaikutusten yleisyyden selvittämiseksi kaikki potilaiden tai terveydenhuollon ammattihenkilöiden sivuvaikutusilmoitukset huomioidaan, ja niitä verrataan samana ajanjaksona myytyjen pakkausten määrään. Sivuvaikutuksista ilmoitetaan ”hyvin harvoin”, ja 10 000 myydystä pakkauksesta tulee enintään yksi ilmoitus.

L112-tuotesarjan tuotteiden käyttö voi tilapäisesti muuttaa ulosteen koostumusta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu ruoansulatusongelmia (ummetus, ilmavaivat, turvotus), jotka johtuvat pääasiassa riittämättömästä nesteestä saannista. Niiden esiintyvyys on alle 1:10 000 myytyä pakkausta kohti.

Allergiset reaktiot johtuen jostain tuotteen ainesosalle tai sisältämästä ainesosasta tai mahdollisesta pölypunkki-allergiasta, ovat mahdollisia hyvin harvinaisissa tapauksissa (oireita voivat olla seuraavat: ihottuma, turvotus, kutina, pahoinvointi, oksentaminen, ripuli). Niiden esiintyvyys on alle 1:10 000 myytyä pakkausta kohti.

Jos sivuvaikutuksia tai yhteisvaikutuksia ilmenee, suositellaan lopettamaan L112-tuotesarjan tuotteen käyttö ja ottamaan tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Jos havaitset terveydentilasi vakavaa heikkenemistä L112-tuotesarjan tuotteiden käytön yhteydessä, ilmoita siitä valmistajalle Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, ja toimivaltaiselle viranomaiselle.

Yhteisvaikutukset:

L112-tuotesarjan tuotteiden rasvansitomiskyvyn ansiosta voidaan ravintorasvojen lisäksi sitoa (rasvaliukoisia) vaikuttavia farmaseuttisia aineita (kuten epilepsialääkkeet, verenohennuslääkkeet, hormonivalmisteet, ehkäisytabletit) tai rasvaliukoisia vitamiineja (A-, D-, E- ja K-vitamiinit). Rasvaliukoisten (lipofiilisten) vaikuttavien aineiden käytettävyyden voi olla heikentynyt. Tässä tapauksessa on suositeltavaa odottaa vähintään neljä tuntia ennen L112-tuotteiden ottamista. L112-tuotesarjan ottamista runsaasti vitamiineja sisältävien aterioiden (esim. salaatti, kasvikset) ja korkealaatuisten öljyjen tai omega-3-rasvahappojen (esim. lohi) kanssa ei suositella, koska rasvaliukoiset vitamiinit ja välttämättömät rasvahapot voivat osittain sitoutua.

Varoitukset ja varotoimenpiteet

Varoitukset

Seuraavissa tapauksissa L112-tuotesarjan tuotteita tulee ottaa ainoastaan lääkärin konsultaation jälkeen:

- pitkäaikainen lääkitys
- vakavat ruoansulatuskanavan sairaudet ja ruoansulatuskanavan leikkausten jälkeen
- iäkkäät henkilöt (yli 80 vuotta).

Säilytä poissa lasten ulottuvilta.

Sisältää eläinperäisiä kuituja.

Varotoimenpiteet:

Ota tabletit kokonaisina runsaan vähäkalorisen nesteen (vähintään 250 ml) kanssa, jotta tabletit

kulkeutuvat mahalaukkuun. Koska L112-tuotesarjan tuotteet ovat runsaskuituisia valmisteita, varmista, että juot riittävästi eli vähintään 2 litraa nestettä päivässä. Välttämättömien rasvahappojen ja rasvaliukoisten vitamiinien (A-, D-, E- ja K-vitamiinien) tarpeen täyttämisen varmistamiseksi suosittelemme ottamaan L112-tuotesarjan tuotteita vain kahden tai kolmen pääaterian yhteydessä. Sen lisäksi vähintään yhden aterian päivässä tulisi sisältää korkealaatuisia öljyjä, joista elimistö saa rasvaliukoisia vitamiineja ja välttämättömiä rasvahappoja. Vitamiinien tarve voidaan kattaa myös monivitamiinivalmisteella.

Muita olennaisia turvallisuusnäkökohtia

Tähän mennessä on ilmennyt yksi FSCA (Field Safety Corrective Action) -

kenttäturvallisuusilmoitustapaus: Päivämäärä: 07.8.2008

BfArM-tapausno: 2977/08; NCA-raporttinro: DE-BfArM-2008-09-22-119 Raja-arvot ylittävän mikrobikontaminaation aiheuttama palautusmenettely.

Ongelman piiriin kuuluvat erät poistettiin kokonaan markkinoilta ja tuhottiin. Lisäksi tehtiin juurisyysanalyysi. Mikrobiologisen turvallisuuden varmistamiseksi koko valmistusprosessissa otettiin käyttöön laajennettuja ja lisävarotoimenpiteitä. Valmistusprosessissa otettiin käyttöön lisätarkastuksia.

5. Kliiniset tiedot todisteena turvallisuudesta ja suorituskyvystä

L112-tuotesarjalla tehdyt kliiniset tutkimukset

L112-tuotesarjan tablettien tehoa on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimukset olivat kontrolloituja, mikä tarkoittaa, että käytettiin vertailuryhmää, jonka osallistujat saivat tutkittavaa tuotetta lukuun ottamatta samaa hoitoa. Lisäksi tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja, mikä tarkoittaa, että osallistujat ja tutkija eivät tiedä, kenelle annetaan lääkinnällistä laitetta ja kenelle vertailutuotetta. Yleensä vertailutuotteena on lääkinnällisen laitteen näennäistuote, joka ei sisällä vaikuttavaa ainetta (lumelääke). Myös jako ryhmiin tehtiin satunnaistetusti eli sattumanvaraisesti.

Pitkäaikaistutkimus 12 kuukauden ajanjaksolla

12 kuukauden pitkäaikaistutkimuksessa 50 osallistujalle annettiin L112-tuotetta (2 tablettia kaksi kertaa päivässä) ja 50 osallistujalle lumelääkettä. Kaikkia 100 osallistujaa ohjeistettiin vähentämään kalorinsaantia ja liikkumaan enemmän. Näistä käyttäytymismuutoksista kysyttiin kolmen kuukauden välein. 49 osallistujaa L112-ryhmästä suoritti tutkimuksen loppuun ja 48 osallistujaa lumelääkeryhmästä. Kolme osallistujaa (1 L112-ryhmästä ja 2 lumelääkeryhmästä) keskeytti tutkimuksen. L112-tuotetta käyttävät potilaat laihtuivat vuodessa keskimäärin 12 kg (12,7 %). Lumelääkeryhmässä vastaava luku oli vain 8 kg (8,4 %). Vyötärön ympärys pieneni L112-tuotteella noin 13 cm ja lumelääkeryhmässä 10,2 cm. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä. Tässä suurin muutos tapahtui kummassakin ryhmässä ensimmäisten 6 kuukauden aikana. Lisäksi L112-tuotteella tietyt sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ilmaisevat veriarvot kehittyivät huomattavasti paremmin kuin kontrolliryhmässä. Kriittisenä pidetty LDL-kolesteroli laski tutkimuksessa L112-tuotteella 12,9 % ja lumelääkeryhmässä vain 5,3 %.

Tämä korkealaatuinen, kliininen pitkäaikaistutkimus osoittaa, että L112-tuotesarjan käyttö johtaa tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkitsevään painonpudotukseen, kun sitä käytetään käyttöohjeessa kuvatulla tavalla. Kliinisen hyödyn edellytykset täyttyivät: Se osallistujien osuus, joka saavutti 5 %:n painonpudotuksen, oli L112-ryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä. L112-tuotteella 5 %:n painonpudotustavoite saavutettiin aiemmin kuin lumelääkkeellä: Kolmen kuukauden jälkeen 5 %:n painonpudotuksen oli L112-ryhmässä

saavuttanut 55 % osallistujista ja lumelääkeryhmässä 17 % osallistujista. Kuuden kuukauden jälkeen melkein kaikki L112-ryhmässä olivat saavuttaneet 5 %:n rajapyykin (98 %) ja lumelääkeryhmässä vasta 67 %. L112-tuotesarjan käyttäminen johti selkeästi suurempaan painonlaskuun tutkimuslääkeryhmässä tutkimuksen loppuun mennessä.

Tämä työ julkaistiin: 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

Pitkäaikaistutkimus 25 viikon ajanjaksolla

Tässä tutkimuksessa tutkittiin 107 osallistujaa. Kaikkien osallistujien piti noudattaa vähäkalorista ruokavaliota ja liikkua enemmän. L112-ryhmän osallistujat pudottivat merkittävät 1,8 kg enemmän kuin vertailuryhmä. Painonpudotus oli L112-ryhmässä $5,8 \pm 4,09$ kg ja lumelääkeryhmässä $4,0 \pm 2,94$ kg. 25 viikon jälkeen L112-ryhmässä oli enemmän osallistujia, jotka olivat pystyneet pudottamaan painoaan 5 % (64,1 %), kuin lumelääkeryhmässä (42,6 %).

Tämä korkealaatuinen, kliininen tutkimus, joka kesti 25 viikkoa, osoittaa, että L112-tuotesarjan käyttö johtaa tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkitsevään painonpudotukseen, kun sitä käytetään käyttöohjeessa kuvatulla tavalla. L112-tuotesarjan käytöllä saavutettu lisähyöty johti selvästi tunnistettavaan paremmuuteen 5 %:n painonpudotuksen saavuttamisessa. Tämä osoittaa L112-tuotesarjan käytön kliinisen hyödyn perushoidon lisänä.

Tämä työ julkaistiin: 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.

Vertailu 60 mg:n orlistaatilla

Orlistaatti on lihavuuden hoitoon tarkoitettu lääke. Se vähentää rasvan imeytymistä ja siten energianottoa suolesta estämällä rasvaa hajottavien entsyymien toimintaa. Tässä tutkimuksessa 64 osallistujalle annettiin joko L112-tuotetta (2 tablettia kaksi kertaa päivässä) tai kontrolliryhmässä reseptivapaasti saatavaa orlistaatia 60 mg:n annoksella.

Osallistujia hoidettiin 12 viikon ajan. Myös tässä kliinisessä tutkimuksessa kaikkien osallistujien piti vähentää kalorinsaantiaan ja liikkua enemmän. 64 osallistujaa tutkittiin kahdessa eri tutkimuskeskuksessa Saksassa ja Italiassa. Ero painonpudotuksessa oli tilastollisesti merkitsevä: L112-ryhmässä osallistujat pudottivat $6,7 \pm 3,14$ kg ja orlistaattiryhmässä $4,8 \pm 3,14$ kg. Niiden osallistujien määrä, jotka pystyivät pudottamaan 5 % painostaan, oli L112-ryhmässä hieman suurempi (70 %) kuin orlistaattiryhmässä (55 %). Tämä ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

Tämä työ julkaistiin: 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 yhdessä ateriankorvikeruokavalion kanssa

Tähän tutkimukseen osallistui 120 ylipainoista tai lihavaa henkilöä. Tutkimus kesti 12 viikkoa. Ravitsemusmuutoksen pohjaksi kaikki potilaat ottivat kerran päivässä ateriankorvikkeena runsaasti proteiinia sisältävää valmistetta. Osallistujat ottivat joko 1 tablettin L112-tuotetta kaksi kertaa päivässä tai lumelääkettä. Kumpikin ryhmä saavutti selvän painonpudotuksen. L112-ryhmässä osallistujat pudottivat $-5,5 \pm 3,8$ kg ja lumelääkeryhmässä $-4,7 \pm 3,9$ kg. L112-ryhmässä painonpudotus oli 0,74 kg suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Tämä ero ei kuitenkaan ollut

tilastollisesti merkitsevää. L112:n käyttäminen ateriankorvikkeen lisänä oli tehokkaampaa verensokeri- ja rasva-arvojen pienentämisessä kuin ateriankorvikkeen käyttäminen yksinään: HbA1c (arvo, joka kuvaa glukoosirasitusta pidemmällä aikavälillä), kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja veren rasva-arvot (TAG) laskivat L112-ryhmässä paljon merkittävämmiin.

Tämä työ julkaistiin: 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

L112-tablettien ja eri tablettiapuaineiden vertailu

Tähän tutkimukseen osallistui 45 ylipainoista tutkittavaa; 34 miestä ja 11 naista. Ensimmäisten neljän viikon aikana kaikki tutkittavat noudattivat elämäntapamuutos-ohjelmaa, jossa vähennettiin kalorien- ja suolansaantia ja lisättiin liikuntaa (Standard Management).

Välittömästi tämän ensimmäisen vaiheen jälkeen siirryttiin toiseen 4 viikon jaksoon, jossa tutkittavat jatkoivat vakiohoitoa ja saivat lisäksi joko olemassa olevaa tuotetta (PGA) tai tuotetta, joka sisältää uutta apuainekoostumusta (PGB). Tabletit otettiin samalla annoksella eli neljä 750 mg:n tablettia (2 x 2) ennen pääaterioita.

Jo ensimmäisten 4 viikon jälkeen paino putosi kummassakin ryhmässä noin 1,6 kg. Seuraavan neliviikkoisen hoitajakson aikana paino laski kummassakin ryhmässä edelleen merkittävät 3,5 kg (PGA) ja 3,7 kg (PGB). Myös muut mittausarvot, kuten vyötärönympäryys, rasvamassa ja tietyt veriarvot, jotka vaikuttavat sydän- ja verisuonisairauksien riskiin, pienenivät kummassakin ryhmässä samalla tavoin ja merkittävästi. Lukuun ottamatta vähäisiä tapauksia, joissa ilmeni ohimenevää vatsan turvotusta, joka ei ollut kliinisesti merkitsevää, mitään sivuvaikutuksia tai muutoksia ulosteessa ei havaittu.

Tämä tutkimus osoittaa, että kumpaakin koostumusta voidaan pitää samanarvoisena. Yleisesti vaikuttavuudesta voidaan sanoa, että muun muassa tutkimuksen neljän viikon kesto oli liian lyhyt ja tutkittavat vastasivat vain osittain tyypillisiä käyttäjiä.

Kolmikuukautinen tutkimus uusilla tablettiapuaineilla

Tähän tutkimukseen osallistui 150 ylipainoista tai lihavaa potilasta, ja tutkimus suoritettiin italialaisessa tutkimuskeskuksessa. Kaikki osallistujat saivat yksilölliset ohjeet ruokavaliosta ja elämäntapamuutoksista. Potilaille annettiin joko 2 x 2 750 mg:n tablettia L112-tuotesarjaa, jossa on uusia tablettiapuaineita, tai 2 x 2 tablettia lumelääkettä 90 päivän ajan. 150 potilaasta 119 (58 L112-tuotesarjaryhmässä ja 61 lumelääkeryhmässä) suoritti tutkimuksen loppuun. COVID-19-infektioon sairastuneet potilaat suljettiin pois tutkimuksesta.

Näistä rajoituksista huolimatta L112-ryhmän potilaat saavuttivat selvästi suuremman painonpudotuksen kuin lumelääkeryhmän potilaat: Potilaat, jotka ottivat L112-tuotetta kolmen kuukauden ajan, pudottivat keskimäärin 3,71 kg, ja lumelääkettä ottaneet potilaat vain 1,12 kg. Hoidot olivat soveltavuudeltaan samanlaiset. Lumelääkeryhmässä sivuvaikutuksia ei havaittu ja L112-ryhmässä havaittiin yksi ulostekivettymätapaus.

Kaiken kaikkiaan potilaat pudottivat vastaavilla elämäntapamuutoksilla ja L112-tuotteella vähintään kolme kertaa niin paljon kuin lumelääkeryhmän potilaat. Melko lyhyessä hoitoajassa tämä on merkittävä parannus.

Käyttäjäkyselyn tulokset 2020–2021

Jotta L112-tuotesarjan turvallisuus ja käyttöolosuhteet jokapäiväisessä käytössä saatiin selville tehokkaasti, käyttäjiltä kerättiin palautetta verkkokyselyn avulla. Vastaajat pääsivät kyselyyn eri pakkauskokojen rasiaan painetun QR-koodin avulla. QR-koodi mahdollistaa pääsyn verkkokyselyyn, johon täytetään mm. käyttäjien tiedot sekä turvallisuus- ja käyttöolosuhteet nimettömästi.

Potilaskyselyn tiedot ovat tällä välin käytettävissä. Katsottaessa vain käyttäjäkyselystä saatuja tietoja, suorituskykyyn liittyvät tulokset ovat kliinisissä tutkimuksissa osoitettujen arvojen sisällä. Tästä voidaan päätellä, että kliinisissä tutkimuksissa saadut tulokset saataisiin myös jokapäiväisissä olosuhteissa. Ilmoitettujen sivuvaikutusten yleisyys osoittaa, että hyöty-riskisuhde on suotuisa ja muuttumaton.

Jatkuva markkinoille saattamisen jälkeinen seuranta

Vaikutustavan tarkemmaksi selvittämiseksi tehdään vaikutusmekanismin tutkimus. Tämä on lumelääkekontrolloitu, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, joka toteutetaan vaihtovuoroisena tutkimuksena. Tämä tarkoittaa, että osallistujat saivat peräkkäin sekä L112-tuotesarjan lääkinällistä laitetta että lumelääkettä. Se, saivatko osallistujat ensin lääkinällistä laitetta vai lumelääkettä vai päinvastoin, päätettiin sattumanvaraisesti (satunnaistetusti).

Tämän tutkimuksen tavoite on tutkia L112-tuotesarjan vaikutusta kolesterolin imeytymiseen ravinnosta.

Mukana on potilaskysely kokemuksista reseptin 2020 käyttämisestä.

Tiivistelmä kliinisestä suorituskyvystä ja turvallisuudesta

L112-tuotesarjan käyttötarkoitus:

Rasva-aineiden sitoja

- Painonpudotukseen
- Painonhallintaan

LDL-kolesterolia alentava oheisvaikutus

Kohderyhmä

aikuiset, joiden painoindeksi (BMI) on vähintään 25

Indikaatio

Ylipainon ja lihavuuden hoitoon

on tunnistettujen ja arvostettujen kliinisten tietojen perusteella yksiselitteinen. L112-tuotesarjan käyttö johtaa tässä potilasryhmässä yksiselitteisesti todistettavissa olevaan, kliinisesti merkitsevään hyödyyn painonpudotuksessa. Saavutettu kliininen hyödyt on siten suurempi kuin tyypillisesti mitä lääkärin määräyksellä saatavia lääkkeitä käytettäessä. Menestys perustuu polyglukosamiinin täysin fysikaaliseen toimintaperiaatteeseen. Tämä vaikutus ei riipu käytetyistä tablettiapuaineista, joten myös reseptiin 2020 voidaan soveltaa tätä käyttötarkoitusta ja indikaatiota.

L112-tuotesarjan käyttöön liittyvät riskit siirtyvät melkein kokonaan taustalle ja rajoittuvat mahdollisiin lieviin, ohimeneviin ruoansulatuskanavan vaivoihin, joita voi verrata runsaskuituisen ruokavalion aiheuttamiin.

Tämä suotuisa riski-hyötyprofiili johtaa siihen, että L112-tuotesarjaa voidaan käyttää jo ylipainon ja lihavuuden perushoidon aikana.

6. Hoitovaihtoehdot

Keskustele vaihtoehdoisesti hoitomenetelmistä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jotta yksilöllinen tilanteesi voidaan ottaa huomioon.

Painonhallintaan tähtäävä hoito käsittää kaksi olennaista vaihetta: painonpudotusvaihe ja painon vakauttamiseen pitkällä aikavälillä tähtäävä vaihe. Nämä ovat kumpikin tärkeitä hoidon pitkäaikaisen onnistumisen kannalta.

Ylipainon ja lihavuuden hoitoon on kaksi perusryhmää:

- konservatiiviset hoidot ja
- invasiiviset hoidot.

DAG:n (Deutsche Adipositas Gesellschaft) ohjeistus suosittelee invasiivisia hoitoja (endoskooppiset toimenpiteet, kuten mahalaukkuun asetettava pallo, tai ylipainon hoitoon tähtäävät toimenpiteet) vain henkilöille, joiden lihavuus on luokkaa III (BMI ≥ 40 kg/m²) tai luokkaa II (BMI 35,0–39,9 kg/m²) ja joilla on merkittäviä lihavuuden aiheuttamia sairauksia.

Ylipainon ja lihavuuden konservatiivinen hoito

Perushoito

Ylipainon ja lihavuuden hoidon perushoitona ovat aina ruokavalion, liikunnan ja käyttäytymisen muutokset. Se, kuinka paljon paino voi pudota perushoidolla, riippuu vahvasti siitä, mitä toimenpiteitä noudatetaan tarkasti. Ohjeistuksen mukaan 5 %:n pudotus lähtöpainosta tuo terveydellistä hyötyä henkilölle, jonka BMI on enintään 35 kg/m².

Ravitsemusneuvonta vaikuttaa keskimäärin 6 %:n painonpudotuksen verran 12 kuukaudessa. Tämä todettiin tutkimuksessa, jossa vertailtiin useita keskenään hyvin erilaisia tutkimuksia toisiinsa (meta-analyysi).

Ateriankorvikevalmisteita käyttämällä voidaan saatujen kalorien määrää rajoittaa selvästi voimakkaammin. Ateriankorvikkeet ovat yleensä valmisjuomia tai nesteeseen sekoitettavia ravintojauheita. Ne korvaavat yksittäisen aterian joko kokonaan tai osittain. Käyttämällä ateriankorvikkeita lääkärin valvonnassa 77 % osallistujista saavutti vuodessa yli 5 %:n painonpudotuksen ja vajaa puolet 10 %:n painonpudotuksen. Toisessa tutkimuksessa erittäin voimakas kalorinsaannin rajoitus ateriankorvikkeilla sai aikaan 16,1 %:n painonpudotuksen ja voimakas rajoitus 9,7 %:n pudotuksen.

Se, kuinka paljon paino voi pudota perushoidolla, riippuu vahvasti siitä, kuinka suuria osallistujien noudattamat rajoitukset ovat.

Erilaisten tutkimusten yhteistarkastelut osoittivat, että jo rasvankäytön vähentäminen ilman muita toimenpiteitä johti pienempään painoon, BMI:hin, vyötärönympärykseen ja kehon prosentuaaliseen

rasvakoostumukseen. Tämä alleviivaa ruoasta saatavan rasvan vähentämisen merkitystä ylipainon ja lihavuuden hoidossa. L112-tuotesarjan konsepti soveltuu juuri tähän.

Tukihoitovaihtoehdot

Tätä perushoitoa voidaan tukea useilla muilla konservatiivisilla hoidoilla, kuten ruokavalioneuvonnalla, valmistuotteilla, ateriankorvikkeilla, lääkinnällisillä laitteilla tai lääkkeillä. Lihavuuden ehkäisemiseen suositellaan lähtökohtaisesti perushoitoa. Huomioitavaa on, että yleensä hoidoksi pitäisi käyttää vain sellaisia menetelmiä, joiden teho ja turvallisuus on todettu kliinisissä tutkimuksissa. Ateriankorvikevalmisteiden ja lääkinnällisten laitteiden käyttämiseen ei rajallisten kliinisten tietojen vuoksi ole mitään yleisiä suosituksia ammattiyhteisöiltä (esim. DAG, Deutsche Adipositas Gesellschaft). Kun lääkinnällisen tuotteen tehosta ja turvallisuudesta on olemassa tietoja, sen käyttäminen painonpudotukseen ylipainoisille tai lihaville henkilöille voi ammattiyhteisöjen mielestä olla järkevää.

Tukihoito lääkkeillä

DAG:n ohjeistus pitää lääkkeitä ruokavaliotoimenpiteiden ja liikunnan sopivana täydennyksenä vain lihaviin (BMI ≥ 30 kg/m²) tai ylipainoisten potilaiden (BMI ≥ 25 kg/m²) hoidossa, kun heillä on merkittäviä liitännäissairauksia.

Konservatiivisten lähtökohtien ohella lääkkeiden käyttö on juuri se, joka voi aiheuttaa suurimpia riskejä farmakologisen vaikutuksen ja siihen liittyvien sivuvaikutusten vuoksi. Siksi tämä lähtökohta ei ammattiyhteisöjen yksimielisen ajatuksen mukaan ole järkevä sellaisille ylipainoisille henkilöille, joilla ei ole lihavuuteen liittyviä sairauksia (DAG:n ohjeistus 2014). Vain silloin, kun lääkehoidon turvallisuusprofiili on todistetusti erittäin vähäinen, tätä suositusta rikotaan. Vaikuttavan aineen orlistaatin sopivan turvallisuusprofiilin ansiosta siitä vuonna 2009 koko Euroopassa reseptivapaa, ja se on nyt ylipainoisten ja lihaviin potilaiden käytettävissä liitännäishoitona jo perushoidon aikana.

Koska L112-tuotesarjalla ei puhtaasti fysikaalisen vaikutusperiaatteensa vuoksi ole farmakologista vaikutusta ja sen vuorovaikutus potilaan kehossa rajoittuu vain ruoansulatuskanavaan, lääkkeellisen tukihoidon farmakologiseen vaikutustapaan liittyvät haitat vältetään.

7. Ehdotettu käyttäjän profiili ja koulutus

Loppukäyttäjä käyttää L112-tuotteita kotiympäristössä tai joka päivä. L112-tuotteet ovat myytävissä reseptivapaasti. Lääketieteellinen ammattihenkilöstö ei osallistu valmisteen ottamiseen eikä sitä oteta kliinisessä ympäristössä. Käyttöohjeet sisältävät kaikki käyttäjän tarvitsemat tiedot.