

Sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne for produktlinjen L112

Fabrikantens referencenummer for SSCP: L112_311_V4

1. Produktidentifikation og generelle oplysninger

1.1. Produktets handelsnavn

Varianter af L112-produktlinjen kan være markedsført under følgende handelsnavne: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect.

1.2. Fabrikantens navn og adresse

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Tyskland

1.3. Fabrikantens individuelle registreringsnummer (SRN)

DE-MF-000006199

1.4. Grundlæggende UDI-DI

426010333L112T4

1.5. Beskrivelse i nomenklatur for medicinsk udstyr

CND-kode: G030699 Udstyr til ikke-kirurgisk behandling af adipositas – andet

1.6. Produktklasse

Klasse III

1.7. Året for udstedelse af det første produktcertifikat (CE)

2001

1.8. Autoriseret repræsentant

Ikke relevant

1.9. Bemyndiget organ

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

2. Produktets tilsigtede anvendelse

2.1. Erklæret formål

Produkterne i L112-linjen er fedtbindere beregnet til vægtreduktion og vægtkontrol med en ledsagende LDL-kolesterolsænkende virkning.

Produkterne i L112-linjen mindsker fordøjeligheden af fedt gennem fysisk binding og fører dermed til et nedsat kalorieindtag. Som resultat understøtter produkterne vægttab, vedligeholdelse af vægttab og sænkning af LDL-kolesterolniveauet.

2.2. Indikationer og målgruppe

Til behandling af overvægt og adipositas

Produkterne i L112-produktlinjen er beregnet til voksne med et kropsmasseindeks (BMI) på over 25 i forbindelse med en kost med reduceret kalorieindhold.

Anbefalet dosis:

2 tabletter 2 gange dagligt.

Tag tabletterne hele med rigelig kaloriefattig væske (mindst 250 ml) for at sikre transporten ned i maven. Da produkterne i L112-produktlinjen er et fiberrigt præparat, skal du sørge for at drikke mindst 2 liter væske om dagen.

Ved vægtkontrol kan dosis reduceres til 2 tabletter dagligt.

2.3. Kontraindikationer

Tag ikke produkter fra L112-linjen, hvis du:

- er allergisk over for krebsdyr eller nogen af indholdsstofferne
- er undervægtig (BMI lavere end 18,5 kg/m²)
- er gravid eller ammer
- lider af kronisk forstoppelse, tarmobstruktion osv.
- er kronisk bruger af medicin, der reducerer tarmaktiviteten.

3. Beskrivelse af produktet

3.1. Produktbeskrivelse

L112-produktlinjen består af bikonvekse tabletter med en vægt på 500 mg eller 750 mg. Procentdelen af ingredienser er den samme for begge størrelser. Det betyder, at 750-mg-tabletten indeholder 50 % flere aktive fibre. Vi anbefaler den større version til personer med en vægt på over 75 kg.

Sammensætning:

Aktiv kostfiber polyglucosamin L112 (73 %): Specifikation L112 af β -1,4-polymer fra D-glucosamin og N-acetyl-D-glucosamin fra krebsdyrskaller

Hjælpemidler: Ascorbinsyre, vinsyre, tablethjælpemidler (vegetabilsk magnesiumstearat, vegetabilsk cellulose, natriumsulfat, siliciumdioxid)

Tabletterne er pakket i blisterpakninger. Blisterpakkerne er pakket i en foldeæske sammen med indlægssedlen.

Hovedindholdsstoffet er den ufordøjelige aktive fiber polyglucosamin L112. Dette indholdsstof er af naturlig oprindelse og kan takket sin høje fedtbindingskapacitet binde store mængder fedt, dvs. fedtstoffer, fedtsyrer og kolesterol, i fordøjelseskanalen. Optagelsen af fedt gennem tarmvæggen, som normalt sker meget effektivt i tyndtarmen, mindskes betydeligt i nærvær af polyglucosamin L112. L112 påvirker primært overvægt, som skyldes en fedtholdig kost som f.eks. fedt kød, pølser, smør, ost, chips, nødder, kager eller is. Andre fødevarer komponenter som sukker, kulhydrater, protein eller alkohol bindes ikke. Dette kalorieindtag skal mindskes, da disse kalorier ellers er fuldt tilgængelige for kroppen.

L112-produkterne bør ikke anvendes sammen med vitaminrige måltider (f.eks. salat, grøntsager), med olier af høj kvalitet eller omega-3-fedtsyrer (laks osv.), da fedtopløselige vitaminer og essentielle fedtsyrer kan bindes delvist.

3.2. Henvisning til tidligere varianter

Produktlinjen af det medicinske udstyr L112 blev første gang bragt i omsætning i 2001 som CE-mærket medicinsk udstyr af Biomedica Pharma-Produkte GmbH efter gennemførelse af en overensstemmelsesvurderingsprocedure ved det bemyndigede organ mdc medical device certification GmbH (CE 0483). Siden da har den kvalitative og kvantitative sammensætning af de aktive stoffer polyglucosamin L112, ascorbinsyre og vinsyre ikke ændret sig.

I 2003 blev produktet omklassificeret, og en overensstemmelsesvurderingsprocedure for klasse III-produktet blev afsluttet.

Siden 2005 har fabrikanten været Certmedica International GmbH.

Da fremstillingsprocessen blev ændret til den direkte kompressionsmetode i 2012, var det kun brugen af granuleringshjælpemidler, der blev fjernet; tabletformuleringen forblev uændret.

I 2017 blev produktlinjen udvidet til at omfatte en tablet med en samlet vægt på 750 mg, hvis relative sammensætning er identisk med den bikonvekse 500-mg-tablet.

En overensstemmelsesvurderingsprocedure i henhold til forordning (EU) 2017/745 blev gennemført for de to varianter (bikonveks 500-mg-tablet; bikonveks 750-mg-tablet) med hensyn til den tekniske dokumentation i oktober 2021 og med hensyn til kvalitetsstyring i februar 2022.

Siden maj 2023 er en let tilpasset hjælpestofformulering, der er vurderet som ækvivalent, blevet anvendt til begge tabletstørrelser. Tablethjælpestofferne croscarmellosenatrium og povidon anvendes ikke længere; i stedet anvendes nu natriumsulfat. Den sammensætning, der er oplyst under pkt. 3.1, svarer til denne justerede formulering.

L112-produktlinjen bringes i omsætning i forskellige varianter (pakningsstørrelser, nationale sprog, handelsnavne, indholdsmængde af aktivt stof). Certmedica GmbH's salgsaktiviteter fokuserer på Tyskland og Østrig. Endvidere er der gennem de sidste 20 år blevet leveret til lokale salgsselskaber i 44 lande.

Siden 2001 er der solgt mange millioner enheder af varianter af L112-produktlinjen, som alle har vist sig at være sikre og effektive.

3.3. Beskrivelse af det tilbehør, som produktet skal anvendes sammen med

Medicinsk udstyr i L112-produktlinjen anvendes uden yderligere tilbehør.

3.4. Beskrivelse af andre produkter eller udstyr, som produktet skal anvendes sammen med

Medicinsk udstyr i L112-produktlinjen anvendes ikke i kombination med andre produkter eller andet udstyr.

4. Risici og advarsler

4.1 Risici og uønskede virkninger

Bivirkninger

Ved indtagelse af produkter fra L112-linjen, kan det midlertidigt ændre konsistensen af afføringen. I meget sjældne tilfælde er der indberettet om fordøjelsesproblemer (forstoppelse, luft i maven, oppustethed), primært på grund af utilstrækkeligt væskeindtag. Bivirkninger på virkningsstedet, dvs. i mave-tarm-kanalen, forekommer i isolerede tilfælde med et mildt forløb. Hyppigheden er lavere end 1:10.000 pr. solgt pakke.

Allergiske reaktioner over for et af indholdsstofferne eller ved en eksisterende allergi over for husstøvmider er mulige i meget sjældne tilfælde (symptomerne kan være: hududslæt, hævelse, kløe, kvalme, opkastning, diarré).

Bivirkninger med symptomer på en allergisk reaktion forekommer som isolerede tilfælde med et mildt forløb. Hyppigheden er lavere end 1:10.000 pr. solgt pakke.

Der er ikke blevet indberettet om tilfælde af alvorlige allergiske hændelser med L112-produktlinjen i al den tid, den har været bragt i omsætning, og ingen risikostyringsundersøgelser har fundet en sammenhæng mellem anafylaktisk chok og oral indtagelse af chitosan.

Teoretisk set er en sådan reaktion dog mulig hos personer med allergi over for krebsdyr. L112-produktlinjen er derfor kontraindiceret til personer med kendt overfølsomhed eller allergiske reaktioner over for krebsdyr eller ethvert andet stof i produktet.

De mest almindelige bivirkninger er milde og forbigående mave-tarm-gener og overfølsomhedsreaktioner.

Den følgende tabel viser hyppigheden af indberettede bivirkninger i forhold til antallet af pakninger, der er bragt i omsætning.

Tabel 1 Bivirkninger indtruffet med L112-produkter

IMDRF-Code	Certmedica: Acceptable limit	Reporting Day + preceding 12 months (N) 2023	N – 12 months (N2)	N2 – 12 months (N3)	N3 – 12 months (N4)
			2022	2021	2020
E10 (Mave-tarm-gener)	<0,02 %	0,0027 %	0,0045 %	0,0034 %	0,0032 %
E04 (Allergisk reaktion)	<0,02 %	0,0006 %	0,0011 %	0,0012 %	0,0012 %
E23 (Generel tilstand)	<0,02 %	0,0008 %	0,0004 %	0,0008 %	0,0014 %
E24 (Andre)	<0,02 %	0,0006 %	0 %	0,0001 %	0 %
A02 (Teknisk mangel)	<0,02 %	0,0004 %	0,0013 %	0,0004 %	0,0005 %

*IMDRF = International Medical Device Regulators Forum udgiver koder for kliniske tegn, symptomer og tilstande til kategorisering af hændelser med medicinsk udstyr.

De indberettede bivirkninger er sjældne enkelttilfælde. Der ses ingen ophobning eller tendens. De indberettede bivirkninger var milde og reversible.

Interaktioner:

På grund af egenskaben til at binde fedt kan produkterne i L111-produktlinjen også binde fedtopløselige, aktive farmaceutiske stoffer (såsom antiepileptika, blodfortyndende midler, hormonpræparater, p-piller) eller fedtopløselige vitaminer (A, D, E, K) ud over fedt i kosten. Tilgængeligheden af fedtopløselige (lipofile) aktive ingredienser kan blive reduceret. I disse tilfælde anbefales det at sørge for et tidsinterval på mindst fire timer mellem indtagelse af medicinen og L112-produkter.

L112-produkterne bør ikke anvendes sammen med vitaminrige måltider (f.eks. salat, grøntsager) med olier af høj kvalitet eller omega-3-fedtsyrer (laks osv.), da fedtopløselige vitaminer og essentielle fedtsyrer kan bindes delvist.

Der er ingen tegn på interaktioner mellem L112-produkter og lægemidler. To kliniske forsøg med L112-produktlinjen med henblik på evaluering af denne egenskab ved flere aktive stoffer, der er relevante i klinisk praksis, viste ingen indikationer på en relevant risiko. For at minimere risikoen for sådanne interaktioner bør et tidsrum på mindst fire timer forløbe mellem brugen af L112-produktlinjen og indtagelsen af andre lægemidler.

I tilfælde af bivirkninger eller interaktioner bør produkter i L112-produktlinjen ikke længere indtages. En læge eller apotekspersonalet konsulteres om nødvendigt. Hvis du oplever en alvorlig forringelse af din sundhedstilstand i forbindelse med brugen af produkter i L112-produktlinjen, skal du indberette dette til fabrikanten Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg og de relevante myndigheder.

4.2 Advarsler og forholdsregler

Advarsler:

Du bør kun tage produkter fra L112-linjen i følgende tilfælde efter samråd med en læge:

- Hvis du er kronisk bruger af medicin
- Hvis du lider af alvorlige mave-tarm-sygdomme og efter operationer i mave-tarm-kanalen
- Hvis du er ældre (over 80 år)

Opbevares utilgængeligt for børn. Indeholder fibre af animalsk oprindelse.

Forbehold:

Tag tabletterne hele med rigelig kaloriefattig væske (mindst 250 ml) for at sikre transporten ned i maven. Da L112-produktlinjen er et fiberrigt præparat, skal du sørge for at drikke mindst 2 liter væske om dagen.

For at sikre, at du får dækket dit behov for essentielle fedtsyrer og fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K), bør du kun tage produkterne i L112-produktlinjen ved 2 ud af de 3 hovedmåltider. Mindst ét måltid om dagen bør indeholde olier af høj kvalitet, som forsyner kroppen med fedtopløselige vitaminer og essentielle fedtsyrer.

Risikoen for, at produkterne i L112-produktlinjen kan forringe optagelsen af fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K), kan kategoriseres som lav. Ikke desto mindre kan patienter anbefales at tage et multivitamintilskud for at sikre et tilstrækkeligt vitaminindtag. Det er almindeligt ved sammenlignelige præparater, som også påvirker fedtoptagelsen.

4.3 Yderligere relevante sikkerhedsaspekter, herunder en oversigt over alle foranstaltninger (FSCA inklusive FSN)

FSCA:

07.08.2008

BfArM-sag nr.: 2977/08; NCA-rapport nr.: DE-BfArM-2008-09-22-119 Tilbagetrækning på grund af mikrobiel forurening, der overskrider grænseværdien.

De berørte partier blev trukket helt tilbage fra markedet og destrueret, og der blev gennemført en analyse af årsagen. Udvidede og yderligere foranstaltninger er blevet gennemført for at sikre mikrobiologisk sikkerhed gennem hele fremstillingsprocessen. Yderligere kontroller er blevet gennemført i fremstillingsprocessen.

FSN:

ingen

5. Sammenfatning af den kliniske evaluering og den kliniske opfølgning, efter at udstyret er bragt i omsætning

5.1 Sammenfatning af kliniske data vedrørende et tilsvarende produkt

Ydeevnen er ikke bestemt ved brug af data fra andre produkter.

5.2 Oversigt over kliniske data fra gennemførte forsøg

5.2.1 Forsøg gennemført af Cornelli et al. 2017

Beskrivelse af forsøget

Cornelli et al. beskriver et dobbeltblindet, randomiseret og placebokontrolleret langtidsforsøg med 100 deltagere af begge køn med et kropsmasseindeks (i kg/m²) >30 og <35 (Cornelli et al. 2017). En gruppe

på 50 deltagere blev i 1 år behandlet med det medicinske udstyr L112-produktlinjen med en dosering på 2 x 2 tabletter før dagens to hovedmåltider. En sammenligningsgruppe modtog placebo med en tilsvarende dosering. Deltagerne blev bedt om at sænke deres kalorieindtag med 10 % og øge deres fysiske aktivitetsniveau med svarende til 9 metabolsk ækvivalente timers aktivitet. Overholdelse af diæten blev kontrolleret hver 3. måned ved hjælp af et ugentligt spørgeskema [vurdering af fødevarerindtag (FIA) baseret på 25 forskellige fødevarerportioner]. Kropsvægt (BW), taljeomkreds (WC), blodtryk (BP), glukose, lipider og højsensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP) blev også overvåget. Forsøget er registreret på clinicaltrials.gov som U11111292405 (WHO).

Resultater:

97 deltagere gennemførte forsøget (49 i L112-produktlinjegruppen, 48 i PL-gruppen).

Vægttabet i L112-produktlinjegruppen var 12,1 kg (12,7 %) sammenlignet med 8,0 kg (8,4 %) i PLgruppen ($P < 0,05$). Vægtændringen i L112-produktlinjegruppen var også hurtigere ($P < 0,05$), da vægttabet i de første 6 måneder var 8,9 kg sammenlignet med 5,6 kg i placebogruppen. Reduktionen var mindre markant i begge grupper (3,2 kg for L112-produktlinjegruppen og 2,4 kg for placebogruppen) i anden halvdel af forsøget (6-12 måneder). Imidlertid var faldet i BW i L112-produktlinjegruppen igen signifikant ($P < 0,05$, Tukey-test). Kun 17 % (8 ud af 49) af patienterne i placebogruppen havde opnået en 5 % reduktion i kropsvægten efter 3 måneder, mens 55 % (27 ud af 49) i L112-produktlinjegruppen havde opnået denne reduktion; denne forskel var signifikant ($\chi^2 = 16,04$, $P < 0,0001$). Efter 6 måneder var procentsatserne henholdsvis 67 % og 98 % ($\chi^2 = 16,43$, $P < 0,0001$).

Faldet i BMI svarede til reduktionen i BW og var signifikant for begge behandlinger ($P < 0,05$). I de første 6 måneder var faldet i BW hos placebogruppen 3, efterfulgt af et langsommere fald til 4,3 efter 12 måneder.

Faldet i BMI var signifikant lavere i placebogruppen ($P < 0,05$) og var kendetegnet ved en fladere kurve, som først nåede et fald på 2,8 efter 12 måneder. Ændringen i WC nåede 13,3 cm hos L112-produktlinjegruppen og 10,2 cm i placebogruppen ($P < 0,05$). I begge tilfælde blev det hurtigste fald registreret i løbet af de første 6 måneder.

Det er bemærkelsesværdigt, at den detaljerede registrering af deltagernes fødeindtag viste, at graden af kaloriebegrænsning i dette forsøg var lav sammenlignet med andre kliniske forsøg, der også undersøgte L112-produktlinjen.

Variablerne total kolesterol (TC), kolesterol med lav densitet (LDL-C), kolesterol med høj densitet (HDL-C) og triglycerider (TG) blev ikke defineret som primære variabler. Da virkningen af chitosan som kolesterolsænkende er velkendt og veldokumenteret (den europæiske fødevarerikkerhedsmyndighed EFSA godkender anvendelsen af chitosaner til kolesterolkontrol, forudsat at den daglige dosis er ≥ 3 g, uanset typen af chitosan), begrænser dette ikke værdien af de observerede resultater. Selvom doseringen af polyglucosamin i dette forsøg var væsentligt lavere end denne EFSA-anbefaling, og indtaget af kolesterol sandsynligvis blev reduceret af gennem den samtidige diæt, blev der observeret signifikant højere reduktioner i TC, LDL-C og TG hos L112-produktlinjegruppen.

Forfatterens konklusion:

L112-produktlinjen viste sig at være mere effektivt sammenlignet med placebo til at reducere kropsvægt, taljeomkreds, glukose, blodtryk, plasmalipider og hs-CRP hos moderat overvægtige forsøgspersoner med en 10 % reduktion i kalorier og en lille stigning i den fysiske aktivitet. Kostovervågning ved hjælp af en FIA var et effektivt værktøj til understøtning af overholdelse af diæten.

Kilde:

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

Sammenfatning:

Dette grundige kliniske langtidforsøg viser, at brugen af L112-produktlinjen resulterer i en statistisk

signifikant og klinisk relevant vægtreduktion, når den tages som beskrevet i indlægssedlen. Kravene til kliniske fordele var opfyldt: Andelen af forsøgspersoner, der opnåede et vægttab på 5 %, var betydeligt højere i verumgruppen end i placebogruppen; flere forsøgspersoner nåede dette mål tidligere. Indtagelse af produkter i L112-produktlinjen førte til et betydeligt større vægttab i verumgruppen ved forsøgets afslutning. L112-produktseriens evne til at sænke kolesterolniveauet er også påvist.

5.2.2 Forsøg gennemført af Willers et al. 2012

Beskrivelse af forsøget

Willers (Willers et al. 2012) inkluderede 120 overvægtige og adipøse forsøgspersoner i sit forsøg. Som en grundlæggende kostændring indtog patienterne en proteinrig diæt en gang om dagen som måltidserstatning. Halvdelen af deltagerne (n=60) tog desuden to tabletter af L112-produktlinjen (F + LA-gruppen) én gang dagligt, mens den anden halvdel (n=60) fik to placebotabletter (F + P-gruppen). Der blev ikke planlagt og/eller dokumenteret nogen yderligere begrænsning eller vurdering af deltagerens kalorieindtag. Målinger blev gennemført i uge 0, 6 og 12 for at bestemme responset på interventionen.

Resultater:

Begge grupper opnåede et signifikant ($P < 0,001$) vægttab (F + LA-gruppen: $-5,5 \pm 3,8$ kg i forhold til F+P-gruppen: $-4,7 \pm 3,9$ kg, fuldt analysesæt (FAS)-population). Vægttabet i F + LA-gruppen var 0,74 kg højere end i F + P-gruppen, selv om forskellen mellem de to grupper ikke var statistisk signifikant.

Der blev fundet et signifikant fald i HbA1c ($P < 0,01$), total kolesterol ($P < 0,001$), LDL-kolesterol ($P = 0,002$) og triacylglycerol ($P = 0,001$) i F + LA-gruppen, mens F + P-gruppen ikke udviste nogen ændringer. Forsøget påviste, at en formeldiæt alene eller i kombination med L112-produktlinjen (2 tabletter en gang om dagen) bidrog effektivt til vægtreduktion. Den ekstra indtagelse af produkter i L112-produktlinjen var mere effektiv til at sænke glukose- og lipidparametre end formeldiæten alene.

Forfatterens konklusion:

Det kliniske forsøg viser, at moderat brug af en måltidserstatningsstrategi førte til et betydeligt tab af klinisk relevant kropsvægt inden for tolv uger. Yderligere indtagelse af lipidabsorberende tabletter indeholdende polyglucosamin fra L112-produktlinjen (2 tabletter én gang dagligt) sammen med et måltid om dagen viste et yderligere lille, men ikke signifikant vægttab sammenlignet med placebo. Vigtigere end vægttabet er nok det faktum, at denne behandlingsmetode havde en gunstig virkning på kulhydrat- og lipidmetabolismen og førte til en betydelig reduktion i HbA1c, insulin, TC, LDL-C og TAG.

Kilde:

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

Sammenfatning:

Selv om virkningen af L112-produktlinjen til behandling af overvægt ikke kunne påvises i dette kliniske forsøg, sætter det ikke spørgsmålstegn ved den erklærede påtænkte anvendelse af det medicinske udstyr, da patienterne kun modtog halvdelen af den mængde af L112-produktlinjen, som gives ved

behandling af overvægt. Ikke desto mindre blev der observeret en lille, men ikke signifikant mere udtalt vægtreduktion i L112--produktlinjegruppen sammenlignet med placebogrupperen. Dette resultat viser, at det erklærende formål som hjælp til vægttab understøttes af kliniske data.

5.2.3 Forsøg gennemført af Pokhis et al. 2015

Beskrivelse af forsøget:

Pokhis et al. gennemføre et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøgsdesign på to forsøgscentre (Pokhis et al. 2015). Deltagerne fulgte en standardbehandling (ST), der omfattede en kombination af kaloriefattig kost, opnået gennem et dagligt kalorieunderskud (500 kalorier), og en øget daglig fysisk aktivitet (7 MET-h/uge). Patienterne blev randomiseret til at modtage standardbehandlingen plus placebo (ST + PL) eller standardbehandlingen plus L112-produktlinjen (ST + PG). Deltagerne blev bedt om at tage 2 x 2 tabletter før de to måltider med det højeste fedtindhold i mindst 24 uger. Kropsvægt, BMI, taljeomkreds og den tid, der kræves for at opnå en 5 % reduktion af krosvægten (5R), blev brugt som de primære målkriterier.

Resultater:

Af de 115 patienter, der oprindeligt blev inkluderet, opfyldte seks ikke BMI-inklusionskriterierne, og to deltog kun i inklusionsbesøgene. Disse otte patienter blev udelukket fra intention to treat-populationen (ITT). Det gennemsnitlige vægttab over en periode på 25 uger i ITT-populationen (N=107) var 5,8 +/- 4,09 kg i ST + PG-gruppen sammenlignet med 4,0 +/- 2,94 kg i ST + PL-gruppen (pU = 0,023; pt = 0,010). Efter 25 uger opnåede 34 deltagere en reduktion af krosvægten med 5 % i ST + PG-gruppen (64,1 %) sammenlignet med kun 23 deltagere i ST + PL-gruppen (42,6 %) (ITT) (p Fisher = 0,033). Gennemførelse af hypokaloriske diæter med henblik på vægttab har vist sig at være effektivt. Den ekstra virkning af PG i kombination med standardbehandlingen er i stand til at opnå et betydeligt bedre vægttab end placebo. Den eksterne validitet af de rapporterede data og resultater sikres ved, at ST + PL-gruppen oplevede et vægttab, der kan sammenlignes med en ernæringsindsats på niveau 1, som beskrevet af eksperter fra relevante foreninger (German Obesity Society 2019).

Forfatterens konklusioner:

Deltagere, der blev behandlet med ST + PG, udviste et signifikant vægttab på yderligere 1,8 kg sammenlignet med kontrolpersoner, der blev behandlet med ST + PL.

Kilde:

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.

Sammenfatning

Dette kliniske forsøg af metodisk høj kvalitet med en varighed på 25 uger viser, at anvendelsen af L112-produktlinjen resulterer i en statistisk signifikant og klinisk relevant vægtreduktion, når den tages som beskrevet i indlægssedlen. Den ekstra fordel ved brug af L112-produktlinjen resulterer i en markant forbedring i forhold til at opnå målet om 5 % vægtreduktion. Dette beviser den kliniske fordel ved brugen af L112-produktlinjen som supplement til grundlæggende behandling.

5.2.4 Forsøg gennemført af Stoll et al. 2017

Beskrivelse af forsøget:

Fireogtres overvægtige eller adipøse forsøgspersoner indgik i et dobbeltblindet forsøg, som blev gennemført på to forsøgscentre (Stoll et al. 2017). Det ene center lå i Tyskland [center 1] og det andet i Italien [center 2]. Forsøgspersonerne (26 på center 1 og 38 på center 2) blev rådet til at opretholde et kalorieunderskud på omkring 2000 kilojoule/dag og til at øge deres fysiske aktivitet med svarende til 9 metabolsk ækvivalente timers (MET h) aktivitet pr. dag. I begge centre blev forsøgspersonerne randomiseret og behandlet med L112-produktlinjen (2 tabletter x 2) eller orlistat (1 kapsel x 3) over en periode på 12 uger. Der blev brugt et dobbelt-dummy-design for at sikre en vellykket blinding af patienter og læger, selv om verum og placebo havde forskellige doseringsformer. Hver deltager skulle tage to tabletter og en kapsel før hvert af dagens tre hovedmåltider (morgenmad, frokost og aftensmad). Af hensyn til overholdelse af doseringsanbefalingen fik patienterne i gruppen med L112-produktlinjen placebotabletter om morgenen, hvilket resulterede i en dosis på 2 x 2 verumtabletter. Vægttab blev betragtet som en hovedvariabel sammen med en reduktion på 5 procent (%) af kropsvægten (5R). Kropsmasseindeks (BMI) og taljeomkreds (WC) blev brugt som sekundære variabler.

Resultater

Forskellen i vægttabet mellem de to grupper var markant: 6,7 +/- 3,14 kg i gruppen med L112-produktlinjen sammenlignet med 4,8 +/- 2,24 kg i orlistatgruppen (t-test $p < 0,05$). BMI- og WC-reduktionen var også mere konsistent ved behandling med L112-produktlinjen end ved behandling med orlistat (t-test $p < 0,05$). Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i antallet af forsøgspersoner, der opnåede 5R (70 % for L112-produktlinjen og 55 % for orlistatgruppen; chi-kvadrat $p > 0,05$). Indtagelse af L112-produktlinjen efter energirestriktion og øget fysisk aktivitet reducerer kropsvægt, BMI og WC mere effektivt end orlistat. Selvom begge grupper blev instrueret i at følge en kaloriebegrænset diæt i kombination med øget fysisk aktivitet, blev der observeret et yderligere vægttab på 1,6 kg i L112-produktlinjegruppen sammenlignet med orlistat-gruppen (6,2 +/- 3,46 versus 4,6 +/- 2,36 kg) i begge centre, på trods af det højere kulhydratforbrug i Italien (center 2).

Forfatterens konklusioner:

En typisk italiensk kost har typisk et højt indhold af kulhydrater, mens tyskerne har en tendens til at spise måltider med et højere fedtindhold. Dette fører til den antagelse, at L112-produktlinjen begrænser både fedt- og kulhydratoptagelsen, hvilket ville forklare den sammenlignelige faktisk vægtreduktion hos de italienske deltagere.

Kilde:

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.

Sammenfatning:

Dette 12-ugers kliniske forsøg af metodisk høj kvalitet viser, at administration af L112-produktlinjen i henhold til doseringsregimet i indlægssedlen reducerer kropsvægt, BMI og WC mere effektivt end det godkendte lægemiddel orlistat. De vægtreduktioner eller vægttabssucceser (5R), der er opnået med verumkontrollen, falder inden for det område, der er beskrevet som den forventede virkning af lægemidlet. Det viser, at forsøgsdesignet grundlæggende er egnet til at bestemme kliniske virkninger.

Forsøget påviste en overlegen klinisk fordel ved L112-produktlinjen med hensyn til vægtreduktion. Den virkning, der blev opnået med L112-produktlinjen for 5R-parameteret, var tendentielt bedre, men forskellen var ikke statistisk signifikant.

5.2.5 Forsøg gennemført af Belcaro et al 2020

Beskrivelse af forsøget:

58 overvægtige personer med et BMI $> 26 < 30$ blev udvalgt, og 45 heraf blev inkluderet i forsøget: 34 mænd og 11 kvinder mellem 40 og 50 år. Forsøget startede med en indledende introduktionsfase på 4 uger, hvor forsøgspersonerne blev opdelt tilfældigt i to grupper på henholdsvis 23 og 22 personer. Begge grupper fulgte en identisk standardbehandlingsprotokol (SM), der omfattede forslag til kost og daglig aktivitet, reduktion af salt (NaCl) og lipider/fedtstoffer i kosten, øget indtag af grøntsager og frugt samt en sundere livsstil, der omfattede regelmæssig motion og stresshåndtering. En rask gåtur på mindst en time om dagen blev foreslået. Der blev ikke anmodet om andre restriktioner.

Umiddelbart efter den første fase fulgte den næste fase på 4 uger, hvor forsøgspersonerne blev opdelt i polyglucosamingruppe A (PGA = eksisterende produkt i L112-produktlinjen (750 mg)) eller polyglucosamingruppe B (PGB = formulering med ny hjælpestofformulering (750 mg); se pkt. 3.2 for forskelle) og modtog tilsvarende polyglucosaminformuleringer i tillæg til det beskrevne SM-program. De to polyglucosaminformuleringer blev administreret i samme dosis på 4 tabletter på 750 mg hver (2 x 2) før hovedmåltiderne med en samlet daglig dosis på 3 g (svarende til 2,4 g biopolymer L112).

Der blev foretaget en ugentlig vurdering af kostindtaget (FIA) af hovedkomponenterne i kostindtaget, herunder indtaget af A-vitamin, C-vitamin og E-vitamin.

De vigtigste analyserede variabler var kropsvægt (BW), oxidativ stress (OS) og kropsfedtmasse (FM %; FM kg). Maveomkreds (AC), lipider, glukoseniveauer og hs-CRP-niveauer blev betragtet som hjælpevariabler. Afføringsændringer blev også inkluderet.

Resultater:

Der blev fundet en betydelig reduktion i de fleste variabler under den indledende fase. I den efterfølgende fire ugers behandlingsfase var reduktionerne i BW, AC, OS og FM ens og statistisk signifikante for begge formuleringer ($p < 0,05$ ANOVA). FM blev signifikant reduceret med omkring 7 % med PGA og PGB. Lipidniveauer og hs-CRP faldt også markant. Resultaterne af FIA var meget ens i begge grupper med hensyn til de vigtigste variabler for fødeindtag, mens ændringerne i afføringen var inkonsekvente i begge behandlinger. Med undtagelse af nogle få tilfælde af meteorisme, som kun varede en dag og var klinisk irrelevante, blev der ikke observeret nogen bivirkninger. De to formuleringer kan betragtes som ækvivalente.

Da forsøget er et aktivt kontrolleret forsøg, blev gyldigheden af forsøgsdesignet kontrolleret ved at sammenligne resultaterne med resultaterne af kliniske forsøg udført med det eksisterende produkt i L112-produktlinjen i en dosis på 500 mg. Til at begynde med var reduktionen i kropsvægt temmelig ensartet i begge forsøgsfaser (indledende fase og kontrolfasen), delvis på grund af kosten (bestående af en begrænsning af salt og søde drikke, øget indtag af frugt og grøntsager) og livsstilsændringer.

Med hensyn til PGA- og PGB-behandlingerne blev der opnået en mere konsekvent BW-reduktion end i tidligere forsøg på trods af den meget korte behandlingstid.

Vægtreduktionen for begge grupper var omkring 1,6 kg i den indledende fase. Behandling med produkter i L112-produktlinjen førte til et væggtab på 3,5 til 3,7 kg (med henholdsvis PGA og PGB), hvilket tyder på en kumulativ effekt mellem SM og PG, der så ud til at fordoble virkningen af diæten.

Forfatterens konklusion:

De to formuleringer PGA og PGB udviste næsten ens reduktioner i BW, OS og FM. Koncentrationen af hs-CRP faldt også, hvilket tyder på en vis anti-inflammatorisk aktivitet. Der blev ikke rapporteret om bivirkninger eller ændringer i afføringen, bortset fra meget få tilfælde af forbigående meteorisme, som var klinisk irrelevante.

Sammenfatning:

Formålet med forsøget, som blev gennemført af Belcaro (Belcaro et al. 2020), var at påvise den kliniske ækvivalens af formuleringen med den nye hjælpestofformulering i L112-produktlinjen med det eksisterende produkt i L112-produktlinjen. For at registrere mulige forskelle i effekt så nøjagtigt som muligt blev der anvendt omfattende eksklusionskriterier for at sikre en meget homogen forsøgspopulation. På trods af den forholdsvis korte forsøgsvarighed på 4 uger blev der ved brug af L112-produktlinjen opnået en reduktion i kropsvægt, som var betydeligt mere udtalt sammenlignet med virkningerne af det eksisterende bikonvekse tabletkoncept (500 mg) i L112-produktlinjen. Manglen på en placebokontrol begrænser ikke betydningen af dette resultat. Forud for anvendelsen af L112-produktlinjen gik en 4-ugers introduktionsfase med identiske kost- og adfærsændringer, hvis overholdelse også blev overvåget og dokumenteret. Derfor kunne den ekstra virkning, der blev opnået ved anvendelse af L112-produktlinjen, også estimeres uden placebokontrol. Det viste sig, at forsøgspersonerne i fasen med L112-produktlinjen tabte 3,5 og 3,7 kg kropsvægt på 4 uger, mens vægtreduktionen i introduktionsfasen, som også varede 4 uger, kun var på 1,6 kg for begge grupper. Ikke desto mindre er forsøgets evidensniveau begrænset på grund af manglen på estimerer af antallet af tilfælde, manglen på definition af primære endepunkter og forsøgets korte varighed.

5.2.6. Forsøg gennemført Rondanelli 2023**Beskrivelse af forsøget:**

Dette randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede forsøg med 150 overvægtige og adipøse patienter blev gennemført på et forsøgscenter. Begge grupper modtog individuel rådgivning og skriftlige instruktioner om at følge en diætbehandling med tre afvejede måltider, der dækkede 100 % af energiforbruget ved diæten begyndelse (EEB). Dette blev beregnet ved hjælp af Harris-Benedictligningen (beregnet med CASIMET-software), så ca. 30 % af energien stammede fra fedt, 60 % fra kulhydrater og 15 % fra proteiner (med et minimum på 0,8 g protein for en ideelvægt) med kontrolleret natriumindhold, som er grundlaget for middelhavskostmodellen. Som forsøgsmedicin blev L112-produktlinjen administreret i en dosis på 4 tabletter på 750 mg hver (2 x 2) før hovedmåltiderne med en samlet daglig dosis på 3 g (svarende til 2,4 g biopolymer L112). Dataene blev indsamlet ved starten, efter 45 dage og efter 90 dage. Forsøget blev opført på clinicaltrials.gov under nummeret NCT04375696.

Resultater:

Af de 150 inkluderede forsøgspersoner gennemførte 119 (58 i L112-produktlinjegruppen, 61 i placebogruppen) forsøget. Dette relativt høje frafald sammenlignet med langtidsstudiet gennemført af Cornelli et al. skyldtes sandsynligvis coronaepidemien. For det første blev patienter med COVID-19-infektion udelukket fra forsøget. For det andet skønnes det, at nogle deltagere i forsøget undgik det besøg på en medicinsk facilitet, der var nødvendigt for opfølgning. Dette blev registreret som et frafald uden begrundelse. Ikke desto mindre udviste både ITT-evalueringen (intention to treat) og PP-evalueringen (per protocol) en signifikant højere vægtreduktion end for placebogruppen. Selvom denne virkning var af en sammenlignelig størrelse i ITT-evalueringen (placebo: -1,08 kg; verum: -3,76 kg) i evalueringen pr. protokol (PP) (placebo: -1,12 kg; verum: 3,71 kg), men denne virkning var kun statistisk signifikant i perprotokol-analysen. Årsagen til denne mangel på statistisk signifikans i ITT-evalueringen kan skyldes den høje frafaldsprocent (placebo: 14; verum: 17). Set under et er de vægtreduktioner, der blev observeret i dette forsøg, noget lavere end forventet i henhold til ækvivalensforsøget (Belcaro et al., 2020). Det kan også her antages, at begrænsningerne i bevægelsesfriheden i forbindelse med COVID-19-epidemien i forsøgsområdet i Italien førte til nedsat aktivitet og motion, hvilket havde en negativ indvirkning på vægtreduktionen. Forsøgsdata fra Italien viser nemlig, at kropsvægten steg under pandemien. Der blev ikke fundet nogen ændringer i de fedtopløselige vitaminer (A, E, D3 og K1).

Lipidniveauer (total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, triglycerider) og glucosaminniveauer undergik ikke ændringer i løbet af forsøget. Dog var antallet af tilfælde med en samlet reduktion af kolesterolniveauet på 10 % betydeligt højere i verumgruppen. Tolerancen for begge behandlinger var ens, med ingen bivirkninger i placebogruppen (0 %) og et tilfælde af fækalsten i verumgruppen (< 2 %).

Forfatterens konklusion:

Brugen af L112-produktlinjen har vist sig at være mindst tre gange mere effektiv end brugen af placebo, når produktet gives under de samme betingelser med hensyn til kost og motion. Dette er et klinisk relevant resultat for den relativt korte behandlingstid.

Kilde:

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

Sammenfatning:

Formålet med forsøget var at bekræfte den kliniske ækvivalens af formuleringen med den nye hjælpestofformulering i L112-produktlinjen med det eksisterende produkt i L112-produktlinjen. Dette forsøg er metodisk af høj kvalitet. Det kliniske endepunkt er klart defineret, og antallet af tilfælde blev estimeret på dette grundlag. I denne gruppe af forsøgspersoner førte brugen af L112-produktlinjen til en markant højere vægtreduktion sammenlignet med placebo. Det faktum, at denne forskel kun er statistisk signifikant i PP-evalueringen, begrænser resultatets betydning en smule. Da både denne begrænsning og den relativt lave vægtreduktion, der blev observeret, let kan forklares med virkningerne af COVID-19-pandemien, viser dette resultat den kliniske ækvivalens mellem den tilpassede formulering og det eksisterende produkt, navnlig i sammenhæng med de andre data vedrørende 2020-formuleringen.

5.3 Sammenfatning af kliniske data fra andre kilder

5.3.1 Forsøg gennemført af Sanhueza et al. 2018

Beskrivelse af forsøget:

I dette åbne, ukontrollerede forsøg med 25 overvægtige patienter (80 % kvinder, type 2-diabetikere eller prædiabetikere, metformin og ikke-farmakologisk behandling) blev L112-produktlinjen indtaget i 12 uger i kombination med en kostplan og individualiseret og kontrolleret fysisk aktivitet. Patienter med følgende tilstande blev udelukket: neoplasmer, hjerte-kar-sygdomme, mave-tarm-sygdomme, nyresygdomme, allergier og psykiatrisk patologi som bulimi og/eller anoreksi. De antropometriske og ernæringsfysiologiske parametre blev kontrolleret hver 14. dag. Laboratorieværdierne blev bestemt ved behandlingens begyndelse og afslutning. Den statistiske analyse blev udført ved hjælp af SPSS via middelværdi, standardafvigelse, median og percentiler. Signifikansniveauet blev sat til $p < 0,05$.

Resultater

Forsøgspersonerne opnåede følgende resultater i løbet af det 12 uger lange forsøg: Vægtreduktion fra 93 ± 18 til 90 ± 19 kg, kropsmasseindeks fra 35 ± 6 til 34 ± 6 kg/m², taljeomkreds fra 109 ± 11 til 105 ± 11 cm og systolisk blodtryk fra 125 ± 12 til 117 ± 11 mmHg ($p < 0,05$). Fastende blodsukker faldt fra 100 ± 40 til 96 ± 33 mg/dl, HbA1c fra $7,8 \pm 1,1$ til $7,2 \pm 0,9$ % og triglycerider fra 151 ± 68 til 126 ± 39 mg/dl ($p < 0,05$). LDL-kolesterol ændrede sig fra 109 ± 34 til 106 ± 30 mg/dl (NS).

Forfatterens konklusion:

Brugen af L112-produktlinjen er en sikker og effektiv mulighed for behandling af adipositas hos diabetikere og prædiabetikere ved 12 ugers behandlingsvarighed.

Kilde:

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.

Sammenfatning:

Evidensniveauet af dette ukontrollerede, åbne forsøg er lavt. Da dette er et Investigator Initiated Trial (IIT), og forsøgsdokumentationen ikke er tilgængelig for fabrikanten, er der ingen oplysninger tilgængelige om diætbehandling og kontrol af forsøgspersonernes kost. Ikke desto mindre blev der opnået et klinisk relevant vægttab ved brug af L112-produktlinjen.

5.3.2 Resultater af brugerundersøgelsen 2020-2023

Sikkerheden og ydeevnen af L112-produktlinjen er blevet dokumenteret i kliniske forsøg (pkt. 5.2). For aktivt at kunne bestemme sikkerheden og betingelserne for brug af L112-produktlinjen under hverdagsforhold blev der indhentet brugerfeedback via en onlineundersøgelse. Til dette formål er der lagt indlægssedler med QR-koder i foldeæsker i forskellige pakkestørrelser. QR-koderne giver adgang til et onlinespørgeskema, der anonymt indsamler oplysninger om bl.a. brugere, sikkerhed og brugsbetingelser.

Dataene fra patientundersøgelsen har været tilgængelige siden udgangen af 2023. Selvom der kun er tale om data fra en brugerundersøgelse, ligger resultaterne for ydeevne inden for de værdier, der er

påvist i kliniske forsøg. De udgør derfor et pålideligt bevis for, at de resultater, der er opnået i kliniske forsøg, også kan opnås under hverdagsforhold.

Hypigheden af rapporterede bivirkninger viser, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt. Resultaterne af undersøgelserne fra punkt 5.2 og 5.3 er opsummeret i de følgende tabeller. Tabel 2 viser en oversigt over vægtreduktion, og tabel 3 viser en oversigt over ændringer i kolesterolniveauer.

Tabel 2: Sammenfatning af forsøgsresultaterne vedrørende L112-produktlinjens effektivitet i forbindelse med vægtreduktion

Forsøg	Kort beskrivelse	Kriterier for ydeevne		
		Større ændring i kropsvægt i løbet af forsøget ved verum end ved placebo	Antal patienter, der opnåede en vægtreduktion > 5 %	Varighed indtil opnåelse af en 5 % vægtreduktion
Cornelli, 2017 se pkt. 5.2.1	Sammenligning med placebo 12 måneder	Verum: -12.1 kg (-12.7%) Placebo: -8 kg (-7.8%)	Verum efter 3 måneder: 55 % (27 ud af 49) Placebo efter 3 måneder: 17 % (8 ud af 49) Verum efter 6 måneder: 98 % Placebo efter 6 måneder: 67 %	
Willers, 2012 se pkt. 5.2.2	Sammenligning med placebo 1 x 2 tabletter 3 måneder	Verum: -5.46 kg Placebo: -4.72 kg		
Pokhis, 2015 se pkt. 5.2.3	Sammenligning med placebo 6 måneder	Verum: -6.5 kg Placebo: -4.3 kg	Verum: 90 % Placebo: 55 %	Verum: 56 dage (median) placebo: 119 dage (median)
Stoll, 2017 se pkt. 5.2.4	Sammenligning med Orlistat 60 mg 3 måneder	Verum: -6.7 kg Orlistat: -4.8 kg	Verum: 70.4 % Orlistat: 54.8 %	
Belcaro, 2020 se pkt. 5.2.5	Sammenligning af formuleringer over 4 uger	Eksisterende produkt (PGA): - 3,5 kg Ny formulering (PGB): - 3,7 kg		
Rondanelli, 2023 se pkt. 5.2.6	II Observation over 12 uger	Verumformulering 2020: -3,71 kg Placebo: -1,12 kg vægtreduktion 3 gange højere end i placebogruppen	I verumgruppen var antallet af forsøgspersoner med en vægtreduktion på ≥ 5 % (14/58) betydeligt højere end i placebogruppen (6/61).	
Sanhueza, 2018 se pkt. 5.3.1	II Observation over 12 uger	Verum: -3 kg		
PMCF undersøgelse se pkt. 5.3.2	Brugen varighed varierer individuelt	L112 Extra (750 mg): Indtag mhp. vægttab: Vægttab hos 81 ud af 87 deltagere (93,2 %) intet vægttab hos 6 ud af 87 deltagere L112 (500 mg): Indtag mhp. vægttab: Vægttab hos 83 ud af 91 deltagere (91,2 %) intet vægttab hos 8 ud af 91 deltagere	L112 Extra (750 mg): Indtag mhp. vægttab: ≥ 5 % vægtreduktion hos 42 af 85 deltagere L112 (500 mg): Indtag mhp. vægttab: ≥ 5 % vægtreduktion hos 42 af 91 deltagere	

Tabel 3: Opnået virkning på kolesterolniveauer i undersøgelser af virkningen af L112-produktlinjen

Forsøg	Udvikling i kolesterolniveauer	
	Kolesterol i alt	LDL-kolesterol
Cornelli, 2017 se pkt. 5.2.1	3 måneder: Verum: -5,0 % vs. placebo: -1,5 % (p<0,05) 6 måneder: Verum: -6,6 % vs. placebo: -2,5 % (p<0,05) 9 måneder: Verum: -9,1 % vs. placebo: -3,5 % (p<0,05) 12 måneder: Verum: -9,6 % vs. placebo: -4,6 % (p<0,05)	3 måneder: Verum: -5,4 % vs. placebo: -2,7 % 6 måneder: Verum: -8,8 % vs. placebo: -2,7 % 9 måneder: Verum: -12,7 % vs. placebo: -4,5 % (p<0,05) 12 måneder: Verum: -12,9 % vs. placebo: -5,3 % (p<0,05)
Willers, 2012 siehe 5.2.2	Verum: -0,45 mmol/l (-7,4 %) Placebo: -0,04 mmol/l (-0,6 %) (p=0,011)	Verum: -0,30 mmol/l (-7,8 %) Placebo: +0,01 mmol/l (+0,2 %) (p=0,013)
Belcaro 2020 se pkt. 5.2.5	Gruppe PGA (eksisterende produkt): 4 ugers indledende fase (standardbehandling): 233→218 mg/dL (-6,4 %) 4 ugers PGA + standardbehandling: 218→198 mg/dL (-9,2 %) Gruppe PGB (ny formulering): 4 ugers indledende fase (standardbehandling): 225→213 mg/dL (-5,3 %) 4 ugers PGB + standardbehandling: 213→194 mg/dL (-8,9 %)	Gruppe PGA (eksisterende produkt): 4 ugers indledende fase (standardbehandling): 147→139 mg/dL (-5,4 %) 4 ugers PGA + standardbehandling: 139→120 mg/dL (-13,7 %) Gruppe PGB (ny formulering): 4 ugers indledende fase (standardbehandling): 145→136 mg/dL (-6,2 %) 4 ugers PGB + standardbehandling: 136→117 mg/dL (-14,0 %)
Rondanelli, 2023 se pkt. 5.2.6	Verumformulering 2020: 201,75→198,52 mg/dL (- 1,6 %) Placebo: 206,13→205,10 mg/dL (-0,5 %) (p=0,1294) Antallet af deltagere med en klinisk relevant fald i totalcholesterol på > 10 % er signifikant højere i verumgruppen end i placebogruppen (p=0,0302).	Verumformulering 2020: 123,17→121,10 mg/dL (-1,7 %) Placebo: 126,39→127,00 mg/dL (+0,5 %) (p=0,1101)

Virkningen af L112-produktlinjen til vægtreduktion er bevist af de identificerede og evaluerede kliniske data. En reduktion af kropsvægten til en normal vægt er forbundet med en række andre positive virkninger på helbredet, som vil blive drøftet mere detaljeret i det følgende.

Overvægt og adipositas er risikofaktorer for en række sygdomme. Det øger risikoen for hjerte-karsygdomme. Et vægttab på 5-10 % sænker det gennemsnitlige blodtryk og mindsker den kardiovaskulære risiko med 25-40 %. Den LDL-kolesterolsænkende ledsagevirkning har også en positiv indvirkning på denne risiko. Vægtreduktion med L112-produktlinjen reducerer således risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme.

Gewichtsabnahme und Risikoreduktion Herz-Kreislaufferkrankungen:

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

Ledproblemer er et andet eksempel på den negative indvirkning på sundheden af overvægt og adipositas . Ledslitage, målt som degeneration af brusken i knæet, udvikler sig betydeligt langsommere ved en vægtreduktion, og symptomerne forbedres. Et vægttab på 5 % resulterede i en forbedring på 18 % i WOMAC-scoren (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) for slidgigt i knæ og hofte. Forfatterne af en systematisk gennemgang konkluderer: "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). Vægtreduktion med L112-produktlinjen medvirker til at reducere slitage på leddene.

Vægttab og nedsat risiko for ledsygdomme:

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 Overordnet sammenfatning af klinisk ydeevne og sikkerhed

L112-produktlinjens erklærede formål:

Fedtbinder

- til vægtreduktion
- til vægtkontrol

med LDL-kolesterolsænkende virkning

ved målgruppen

voksne med et kropsmasseindeks (BMI) på 25 og derover

ved indikationen

Til behandling af overvægt og adipositas

er tydeligt demonstreret af de identificerede og evaluerede kliniske data (se tabel 2 og 3 for detaljer). Brugen af L112-produktlinjen fører til en klart påviselig, klinisk relevant fordel i form af vægtreduktion hos denne patientgruppe. De kliniske fordele, der opnås, er større end dem, der typisk opnås med ikkereceptpligtig medicin. Dette skyldes udelukkende det fysiske virkningsprincip for polyglucosamin. Virkningen er uafhængig af de anvendte hjælpestoffer i tabletterne, så 2020-formuleringen kan også hævde dette erklærede formål og denne indikation.

Risiciene ved brug af L112-produktlinjen er minimale og begrænser sig til milde og forbigående mavetarm-gener, der ligner dem, man kan opleve ved en fiberrig kost (se tabel 1 for detaljer).

Denne fordelagtige balance mellem fordele og ulemper gør, at L112-produktlinjen kan anvendes allerede som en del af den grundlæggende behandling af overvægt og fedme.

5.5 Igangværende eller planlagt PMCF

For aktivt at kunne bestemme sikkerheden og betingelserne for brug af L112-produktlinjen under hverdagsforhold indhentes der igen brugerfeedback via en onlineundersøgelse. I første halvdel af 2024 blev der indsat indlægssedler med QR-koder i foldeæsker i forskellige pakningsstørrelser med 2020-formuleringen, ligesom ved brugerundersøgelsen i 2020-23. QR-koderne giver også denne gang adgang til et onlinespørgeskema, der anonymt indsamler oplysninger om bl.a. brugere, sikkerhed og brugsbetingelser. Undersøgelsen vil blive analyseret, når det skønnes, at der ikke kan forventes yderligere signifikant respons. Indberetninger af bivirkninger og sikkerhed gennemgås regelmæssigt, så det er muligt at træffe passende foranstaltninger.

6. Behandlingsmæssige alternativer

Følgende konsensusudtalelser kan konkluderes ud fra anbefalingerne fra medicinske selskaber og specialforeninger vedrørende de nuværende behandlingsmuligheder for overvægt og adipositas: Vægtkontrollerende behandling består af to hovedfaser: En fase med vægtreduktion og en fase med langvarig stabilisering af kropsvægten. Begge dele er afgørende for behandlingens succes på lang sigt.

Der findes to grundlæggende kategorier af behandling af overvægt og adipositas:

- konservative, ikke-invasive behandlinger
- invasive behandlinger.

Invasive behandlinger er kun en behandlingsmulighed for personer med klasse III-adipositas eller klasse IIadipositas med betydelige adipositasrelaterede sygdomme (DAG-retningslinjer 2014, NICE-retningslinjer 2016).

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

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

Konservativ behandling af overvægt og adipositas

Grundlæggende behandling

Grundlaget for enhver behandling af overvægt og adipositas består af ændringer i ernæring, fysisk aktivitet og adfærd.

Den faktiske succes af en grundlæggende behandling afhænger i høj grad af den type foranstaltninger, der træffes. Kun meget få forsøg rapporterer en vægtreduktion i %, selv om retningslinjen lægger vægt på en procentvis vægtreduktion for at opnå en sundhedsmæssig fordel. En metaanalyse af meget heterogene studier fandt en reduktion på 6 % over en periode på 12 måneder med ernæringsrådgivning. Ved en markant større begrænsning af kalorieindtaget, for eksempel gennem brug af måltidserstatninger, er et større vægttab muligt. Med lægeligt tilsyn og brug af måltidserstatninger opnår 77 % af deltagerne vægttab på mere end 5 % i løbet af et år, lidt under halvdelen med mere end 10 %. Vægtreduktioner på 16,1 % og 9,7 % blev opnået med henholdsvis meget streng og streng kaloriebegrænsning via produkter til måltidserstatning. Omfanget af vægtreduktion under den grundlæggende behandling afhænger i høj grad af, hvor store begrænsninger deltagerne skal acceptere.

Cochrane-metaanalyser viser, at selv et reduceret fedtindtag uden yderligere foranstaltninger fører til lidt lavere vægt, BMI, taljeomkreds og fedtprocent, mens deltagerne ikke udviste tegn på en forringelse af serumlipider, blodtryk eller livskvalitet. Det understreger vigtigheden af at reducere fedtindtaget gennem kosten i behandlingen af overvægt og adipositas. Konceptet for L112-produktlinjen starter netop her (reduktion af optagelsen af lipider gennem føden), hvilket forklarer behandlingsmulighedens grundlæggende anvendelighed.

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

Metaanalyse zu Basistherapie: 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

Adjuverende behandlingsmuligheder

Denne grundlæggende behandling kan ledsages af forskellige andre konservative behandlinger, f.eks. særlige ernæringsterapier, færdiglavede produkter, kosttilskud, medicinsk udstyr eller medicin. Grundlæggende behandling anbefales generelt til forebyggelse af adipositas. Det er vigtigt at være opmærksom på, at behandlinger generelt kun bør anvendes, hvis deres virkning og sikkerhed er blevet dokumenteret gennem kliniske forsøg. Som følge af de begrænsede kliniske data foreligger der ingen generelle anbefalinger fra de professionelle selskaber vedrørende brugen af kosttilskud og medicinsk udstyr. Hvis der foreligger data om det medicinske udstyrs virkning og sikkerhed, kan det efter de professionelle selskabers mening være hensigtsmæssigt at bruge det til vægtreduktion hos overvægtige eller adipøse personer (DAG-retningslinjer 2014).

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

Farmakologisk adjuverende behandling vs. sortimentet i L112-produktlinjen

Ved vurdering af konservative tilgange overvejes farmakologiske muligheder som et supplement til kosttiltag og fysisk aktivitet kun ved overvægtige eller adipøse patienter med relevante komorbiditeter (DAG-retningslinjer 2014). Blandt de konservative tilgange er den farmakologiske tilgang den med de potentielt største risici på grund af den farmakologiske virkning og de tilknyttede bivirkninger. Derfor anses denne metode ifølge enstemmig udtalelse fra faglige selskaber for uegnet ved overvægtige forsøgspersoner uden adipositasrelaterede sygdomme (DAG-retningslinjerne 2014). Der ses kun bort fra denne anbefaling, når sikkerhedsprofilen for en lægemiddelbehandling påviseligt er meget lav. I 2009 blev det aktive stof orlistat fritaget fra receptpligten i hele Europa på grund af dets gunstige sikkerhedsprofil. Derfor er stoffet nu tilgængeligt for overvægtige og adipøse patienter som supplerende behandling, selv under den grundlæggende behandling.

Da L112-produktlinjen udelukkende virker gennem et rent fysisk princip og ikke har nogen farmakologisk virkning, begrænser dens interaktion med patientens krop sig udelukkende til mave-tarm-kanalen. Derved undgås de systemiske ulemper, der er forbundet med en adjuverende farmakologisk behandling.

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

7. Foreslået profil og oplysning af brugeren

L112-produktlinjen anvendes af slutbrugeren i hjemmet og i hverdagen. L112-produkterne fås i håndkøb. Deres anvendelse kræver ikke inddragelse af medicinsk personale eller et klinisk miljø. Indlægssedlen indeholder alle vigtige oplysninger til brugeren.

8. Henvisning til alle anvendte harmoniserede standarder og CS

- 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. 11.0/1774 Chitosanhydrochlorid, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.2/0253 Ascorbinsäure, Ph. Eur. 11.2

- Ph. Eur. 11.0/0460 Weinsäure, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/ 0434 Hochdisperses Siliciumdioxid, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/0316 Mikrokristalline Cellulose, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/0472 Carmellose-Natrium, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/0685 Povidon, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/0229 Magnesiumstearat, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/0099 Wasserfreies Natriumsulfat, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/2.02.24.00 2.2.24 IR-Spektroskopie, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/2.09.34.00 2.9.34 Schütt- und Stampfdichte von Pulvern, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.0/2.09.12.00 2.9.12 Siebanalyse, Ph. Eur. 11.0
- Ph. Eur. 11.1/2.09.38.00 2.9.38 Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben, Ph. Eur. 11.1
- Ph. Eur. 11.0/2.02.32.00 2.2.32 Trocknungsverlust, Ph. Eur. 11.0
- USP Monograph Chitosan, USP43-NF38
- USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS, USP41-NF36
- USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS, USP41-NF36
- USP <211> ARSENIC, USPNF 2022 Issue 3
- USP <281> RESIDUE ON IGNITION, USP41-NF36
- USP <616> BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS, USPNF 2023 Issue 2
- USP <731> LOSS ON DRYING, USP43-NF38 1S
- USP <786> PARTICLE SIZE DISTRIBUTION ESTIMATION BY ANALYTICAL SIEVING, USPNF 2022 Issue 2
- USP <852> ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY, USPNF 2022 Issue 2
- USP <911> VISCOSITY - CAPILLARY METHODS, USP41-NF36

9. Oversigt over ændringer

Sammenfatningens revisionsnummer	Dato	Ændringer	Validering af bemyndiget organ
Version 01	09.06.2021	Udarbejdelse	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Sprog: Tysk <input type="checkbox"/> Nej
Version 02	09.03.2022	Opdatering af henvisninger til anvendte harmoniserede standarder og CS, redigering	<input type="checkbox"/> Ja Sprog: Tysk <input type="checkbox"/> Nej
Version 03	29.03.2023	Inddragelse af de ændrede hjælpestoffer, udvidelse af den kliniske dokumentation med hensyn til ændrede hjælpestoffer, redigering	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Sprog: Tysk <input type="checkbox"/> Nej
Version 04	04.11.2024	Opdatering Opdatering af den kliniske dokumentation, redigering Opdatering af monografidata	<input checked="" type="checkbox"/> Ja Sprog: Tysk <input type="checkbox"/> Nej

Sammenfatningen af sikkerhed og klinisk ydeevne til patienter findes nedenfor:

Sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne for produktlinjen L112

Revisionsnummer: 04

Dato: 04.11.2024

Denne sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne har til formål at give offentligheden adgang til de vigtigste aspekter af sikkerheden ved og den kliniske ydeevne for L112-produktlinjen. Nedenstående oplysninger er beregnet til patienter eller lægmand. En mere detaljeret kort sammenfatning beregnet for fagfolk findes i første del af dette dokument.

Denne sammenfatning skal ikke forstås som et råd til behandling af sygdomme og lidelser. Tal med din læge eller dit apotek, hvis du har spørgsmål til behandlingen af dine sygdomme eller brugen af L112-produktlinjen eller ønsker at klage. Denne sammenfatning erstatter ikke indlægssedlen, som du finder i hver foldeæske.

1. Produktidentifikation og generelle oplysninger

Produktets handelsnavn

Varianter af L112-produktlinjen kan være markedsført under følgende handelsnavne: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect.

Fabrikantens navn og adresse

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Tyskland

Grundlæggende UDI-DI

426010333L112T4

Året for udstedelse af det første produktcertifikat (CE)

2001

2. Produktets tilsigtede anvendelse

Erklæret formål

Produkterne i L112-linjen er fedtbindere beregnet til vægtreduktion og vægtkontrol med en ledsagende LDL-kolesterolsænkende virkning.

Produkterne i L112-linjen mindsker fordøjeligheden af fedt gennem fysisk binding og fører dermed til et nedsat kalorieindtag. Som resultat understøtter produkterne vægttab, vedligeholdelse af vægttab og sænkning af LDL-kolesterolniveaue.

Indikationer og målgruppe

Til behandling af overvægt og adipositas

Produkterne i L112-produktlinjen er beregnet til voksne med et kropsmasseindeks (BMI) på over 25 i forbindelse med en kost med reduceret kalorieindhold.

Anbefalet dosis

2 tabletter 2 gange dagligt.

Tag tabletterne hele med rigelig kaloriefattig væske (mindst 250 ml) for at sikre transporten ned i maven. Da produkterne i L112-produktlinjen er fiberrige præparater, skal du sørge for at drikke mindst 2 liter væske om dagen.

Ved vægtkontrol kan dosis reduceres til 2 tabletter dagligt.

Kontraindikationer

Tag ikke produkter fra L112-linjen, hvis du:

- er allergisk over for krebsdyr eller nogen af indholdsstofferne
- er undervægtig (BMI lavere end 18,5 kg/m²)
- er gravid eller ammer
- lider af kronisk forstoppelse, tarmobstruktion osv.
- er kronisk bruger af medicin, der reducerer tarmaktiviteten.

3. Beskrivelse af produktet

Produktbeskrivelse

L112-produktlinjen består af bikonvekse tabletter med en vægt på 500 mg eller 750 mg. Procentdelen af ingredienser er den samme for begge størrelser. Det betyder, at 750-mg-tabletten indeholder 50 % flere aktive fibre. Vi anbefaler den større version til personer med en vægt på over 75 kg.

Sammensætning:

Aktiv kostfiber polyglucosamin L112 (73 %): Specifikation L112 af β -1,4-polymer fra D-glucosamin og Nacetyl-D-glucosamin fra krebsdyrskaller

Hjælpestoffer: Ascorbinsyre, vinsyre, tablethjælpemidler (vegetabilsk magnesiumstearat, vegetabilsk cellulose, natriumsulfat, siliciumdioxid)

Tabletterne er pakket i blisterpakninger. Blisterpakkerne er pakket i en foldeæske sammen med indlægssedlen.

Virkningsmåde

Hovedindholdsstoffet er den ufordøjelige aktive fiber polyglucosamin L112. Dette indholdsstof er af naturlig oprindelse og kan takket sin høje fedtbindingskapacitet binde store mængder fedt, dvs. fedtstoffer, fedtsyrer og kolesterol, i fordøjelseskanalen. Optagelsen af fedt gennem tarmvæggen, som

normalt sker meget effektivt i tyndtarmen, mindskes betydeligt i nærvær af polyglucosamin L112. L112 påvirker primært overvægt, som skyldes en fedtholdig kost som f.eks. fedt kød, pølser, smør, ost, chips, nødder, kager eller is. Andre fødevarekomponenter som sukker, kulhydrater, protein eller alkohol bindes ikke. Dette kalorieindtag skal mindskes, da disse kalorier ellers er fuldt tilgængelige for kroppen.

4. Risici og advarsler

Risici og uønskede virkninger

Tal med din læge eller dit apotek, hvis du mener, at du oplever bivirkninger i forbindelse med brugen af det medicinske udstyr L112, eller hvis du er bekymret for mulige risici. Denne sammenfatning kan og bør ikke erstatte råd fra din læge eller apoteket.

Bivirkninger

For at få et overblik over, hvor ofte bivirkninger opstår, bliver alle indberetninger om bivirkninger fra både patienter og sundhedspersonale registreret. Disse indberetninger sammenlignes derefter med, hvor mange pakninger med produktet der er blevet solgt i den samme periode. Bivirkninger betegnes som „meget sjældne“, hvis der maksimalt modtages én indberetning for hver 10.000 solgte pakninger.

Ved indtagelse af produkter fra L112-linjen, kan det midlertidigt ændre konsistensen af afføringen. I meget sjældne tilfælde er der indberettet om fordøjelsesproblemer (forstoppelse, luft i maven, oppustethed), primært på grund af utilstrækkeligt væskeindtag. Hyppigheden er lavere end 1:10.000 pr. solgt pakke.

Allergiske reaktioner over for et af indholdsstofferne eller ved en eksisterende allergi over for husstøvmider er mulige i meget sjældne tilfælde (symptomerne kan være: hududslæt, hævelse, kløe, kvalme, opkastning, diarré). Hyppigheden er lavere end 1:10.000 pr. solgt pakke.

I tilfælde af bivirkninger eller interaktioner bør produkter i L112-produktlinjen ikke længere indtages. En læge eller apotekspersonalet konsulteres om nødvendigt. Hvis du oplever en alvorlig forringelse af din sundhedstilstand i forbindelse med brugen af produkter i L112-produktlinjen, skal du indberette dette til fabrikanten Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg og de relevante myndigheder.

Interaktioner:

På grund af egenskaben til at binde fedt kan produkterne i L111-produktlinjen også binde fedtopløselige, aktive farmaceutiske stoffer (såsom antiepileptika, blodfortyndende midler, hormonpræparater, p-piller) eller fedtopløselige vitaminer (A, D, E, K) ud over fedt i kosten. Tilgængeligheden af fedtopløselige (lipofile) aktive ingredienser kan blive reduceret. I disse tilfælde anbefales det at sørge for et tidsinterval på mindst fire timer mellem indtagelse af medicinen og L112-produkterne.

L112-produkterne bør ikke anvendes sammen med vitaminrige måltider (f.eks. salat, grøntsager) med olier af høj kvalitet eller omega-3-fedtsyrer (laks osv.), da fedtopløselige vitaminer og essentielle fedtsyrer kan bindes delvist.

Advarsler og forholdsregler

Advarsler

Du bør kun tage Produkter i L112-linjen i følgende tilfælde efter samråd med en læge:

- Hvis du er kronisk bruger af medicin
- Hvis du lider af alvorlige mave-tarm-sygdomme og efter operationer i mave-tarm-kanalen
- Hvis du er ældre (over 80 år)

Opbevares utilgængeligt for børn.

Indeholder fibre af animalsk oprindelse.

Forbehold:

Tag tabletterne hele med rigelig kaloriefattig væske (mindst 250 ml) for at sikre transporten ned i maven. Da produkterne i L112-produktlinjen er et fiberrigt præparat, skal du sørge for at drikke mindst 2 liter væske om dagen.

For at sikre, at du får dækket dit behov for essentielle fedtsyrer og fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K), bør du kun tage produkterne i L112-produktlinjen ved 2 ud af de 3 hovedmåltider. Mindst ét måltid om dagen bør indeholde olier af høj kvalitet, som forsyner kroppen med fedtopløselige vitaminer og essentielle fedtsyrer.

Yderligere relevante sikkerhedsaspekter

Til dato har der været ét tilfælde af en sikkerhedsrelateret korrigerende handling (FSCA; Field Safety Corrective Action): Dato: 07.08.2008

BfArm sag nr.: 2977/08; NCA-rapport nr.: DE-BfArM-2008-09-22-119 Tilbagetrækning på grund af mikrobiel forurening, der overskrider grænseværdien.

De berørte partier blev trukket helt tilbage fra markedet og destrueret, og der blev gennemført en analyse af årsagen. Udvidede og yderligere foranstaltninger er blevet gennemført for at sikre mikrobiologisk sikkerhed gennem hele fremstillingsprocessen. Yderligere kontroller er blevet gennemført i fremstillingsprocessen.

5. Kliniske data til demonstration af sikkerhed og ydeevne

Kliniske forsøg med L112-produktlinjen

Virningen af tabletterne i L112-produktlinjen er blevet undersøgt i flere kliniske forsøg. Forsøgene var kontrollerede, hvilket betyder, at en sammenligningsgruppe indgår i forsøget. Denne gruppe modtager samme behandling bortset fra det produkt, der undersøges. Forsøgene var også dobbeltblindede, hvilket betyder, at hverken deltager eller investigator vidste, hvem der fik tildelt det medicinske udstyr, og hvem der fik et sammenligningsprodukt. I de fleste tilfælde er komparatoren et tilsvarende medicinsk udstyr uden aktiv bestanddel (placebo). Tildelingen til grupperne var også randomiseret, dvs. tilfældig.

Langtidsforsøg over 12 måneder

I et langtidsforsøg på over 12 måneder tog 50 deltagere L112 (2 x 2 tabletter dagligt), og 50 deltagere tog et placebo. Alle 100 deltagere blev bedt om at nedsætte deres kalorieindtag og dyrke mere motion. Disse adfærdsændringer blev undersøgt hver 3. måned. 49 deltagere fra L112-gruppen og 48 fra placebogruppen gennemførte forsøget. Tre deltagere (1 fra L112-gruppen og 2 fra placebogruppen) afbrød forsøgsdeltagelsen. Inden for et år tabte patienterne i gennemsnit over 12 kg (11,7 %) med L112. I placebogruppen var det tilsvarende tal 8 kg (8,4 %). Taljeomkredsen blev reduceret med ca. 13 cm med L112 og med 10,2 cm i placebogruppen. Disse forskelle var statistisk signifikante. I begge grupper blev den største ændring opnået i løbet af de første 6 måneder. Desuden udviklede de blodværdier, som anses for at være risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme, sig markant bedre for L112-gruppen end for kontrolgruppen. LDL-kolesterol, som anses for at være kritisk, faldt med 12,9 % i dette forsøg med L112, men kun med 5,3 % i placebogruppen.

Dette langvarige kliniske forsøg af metodisk høj kvalitet viser, at brugen af L112-produktlinjen fører til en statistisk signifikant og klinisk relevant vægtreduktion, når den tages som beskrevet i indlægssedlen. Kravene til kliniske fordele var opfyldt: Andelen af forsøgsdeltagere, der opnåede et vægttab på 5 %, var betydeligt højere i L112-gruppen end i placebogruppen. Målet om et vægttab på 5 % blev nået tidligere af flere deltagere med L112 end med placebo: Efter 3 måneder havde 55 % af deltagerne med L112 og 17 % af deltagerne med placebo opnået en vægtreduktion på 5 %. Efter 6 måneder havde næsten alle med L112 nået 5 %-mærket (98 %), sammenlignet med 67 % i placebogruppen. Indtagelse af produkter i L112-produktlinjen førte til et betydeligt større vægttab i L112-gruppen ved forsøgets afslutning.

Dette forsøg er blevet publiceret i: 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

Langtidsforsøg over 25 uger

I dette forsøg blev 107 deltagere undersøgt. Alle deltagere skulle spise en kaloriefattig kost og dyrke mere motion. Deltagerne i L112-gruppen tabte sig signifikant 1,8 kg mere end deltagerne i sammenligningsgruppen. Vægtreduktionen var $5,8 \pm 4,09$ kg i L112-gruppen og $4,0 \pm 2,94$ kg i placebogruppen. Efter 25 uger havde flere deltagere i L112-gruppen reduceret deres kropsvægt med 5 % (64,1 %) end i placebogruppen (42,6 %).

Dette kliniske forsøg af metodisk høj kvalitet med en varighed på 25 uger viser, at anvendelsen af L112-produktlinjen resulterer i en statistisk signifikant og klinisk relevant vægtreduktion, når den tages som beskrevet i indlægssedlen. Den ekstra fordel ved brug af L112-produktlinjen resulterer i en markant forbedring i forhold til at opnå et 5 % vægttab. Dette beviser den kliniske fordel ved brugen af L112-produktlinjen som supplement til grundlæggende behandling.

Dette forsøg er blevet publiceret i: Pokhis et al.: Efficacy of polyglucosamine for weight loss – confirmed in a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical investigation. *BMC Obesity* (2015) 2:25. DOI 10.1186/s40608-015-0053-5.

Sammenligning med orlistat (60 mg)

Orlistat er et lægemiddel til behandling af adipositas. Det reducerer optagelsen af fedt og dermed optagelsen af energi fra tarmen ved at hæmme de fedtspaltende enzymer.

I dette forsøg modtog de 64 deltagere enten L112 (2 x 2 tabletter) eller, i kontrolgruppen, håndkøbsmedicinen orlistat i en dosis på 60 mg. Deltagerne blev behandlet i 12 uger. Alle deltagere i dette kliniske forsøg blev også bedt om at indtage færre kalorier og dyrke mere motion. 64 deltagere blev undersøgt på to forskellige forsøgscentre, et i Tyskland og et i Italien. Forskellen i vægtreduktion var statistisk signifikant: I L112-gruppen tabte deltagerne $6,7 \pm 3,14$ kg, i orlistat-gruppen $4,8 \pm 3,14$ kg. Antallet af deltagere, der reducerede deres vægt med 5 %, var lidt højere i L112-gruppen (70 %) end i orlistat-gruppen (55 %). Denne forskel var dog ikke statistisk signifikant.

Dette forsøg er blevet publiceret i: 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 med måltidserstatninger

120 overvægtige eller adipøse deltagere deltog i dette forsøg. Forsøget varede 12 uger. Som en grundlæggende kostændring indtog alle patienter en måltidserstatning (proteinrig kost) én gang dagligt. Derudover tog deltagerne enten 1 x 2 tabletter L112 eller placebo. Begge grupper opnåede et betydeligt vægttab. I L112-gruppen $-5,5 \pm 3,8$ kg, i placebogruppen $-4,7 \pm 3,9$ kg. I L112-gruppen var vægttabet 0,74 kg højere end i placebogruppen. Denne forskel var dog ikke statistisk signifikant. Den ekstra indtagelse af L112 var mere effektiv til at sænke værdierne for blodsukker og fedtindhold i blodet end måltidserstatningen alene. HbA1c (en værdi, der måler glukosebelastningen over en længere periode), total kolesterol, LDL-kolesterol og fedtindhold i blodet (TAG) blev reduceret væsentligt mere i L112-gruppen.

Dette forsøg er blevet publiceret i: 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

Sammenligning af L112-tabletter med indhold af forskellige hjælpestoffer

Forsøget omfattede 45 overvægtige forsøgspersoner, 34 mænd og 11 kvinder. I en indledende periode på 4 uger fulgte alle forsøgspersoner et program til ændring af livsstilen med en reduktion af kalorie- og saltindtaget gennem kosten og øget motion (standardbehandling).

Umiddelbart efter denne indledende periode fulgte en anden periode på 4 uger, hvor forsøgspersonerne fortsatte med standardbehandlingen og derudover fik enten det eksisterende produkt (PGA) eller produktet formuleret med det nye hjælpestof (PGB) efter et tilfældighedsprincip. Tabletterne blev indtaget i samme dosis på 4 tabletter á 750 mg (2 x 2) før hovedmåltiderne.

Alene i løbet af de første 4 uger faldt kropsvægten med omkring 1,6 kg i begge grupper. I den efterfølgende fire ugers behandlingsfase udviste begge grupper en yderligere, statistisk signifikant reduktion på 3,5 kg (PGA) til 3,7 kg (PGB). Andre mål som taljemål, fedtmasse og visse blodværdier, som anses for at udgøre en risiko for hjerte-kar-sygdomme, faldt også markant og sammenligneligt i begge grupper. Der blev ikke rapporteret om bivirkninger eller ændringer i afføringen, bortset fra meget få tilfælde af forbigående luft i maven, som ikke var af klinisk betydning.

Dette forsøg viser, at de to formuleringer kan betragtes som ligeværdige. Forsøgsperioden på fire uger var dog for kort til, at det er muligt at drage generelle konklusioner om virkningen, og forsøgspersonerne var kun delvist typiske brugere.

Tre måneders forsøg med tabletter med nye hjælpestoffer

Dette forsøg omfattede 150 patienter med overvægt eller adipositas på et italiensk forsøgscenter. Alle deltagere fik personlig rådgivning om ernæring og livsstilsændringer. Patienterne fik enten 2 x 2 750 mg tabletter fra L112-produktlinjen med nye hjælpestoffer eller 2 x 2 placebotabletter i en periode på 90 dage. Af de 150 patienter gennemførte 119 (58 i L112-gruppen, 61 i placebogruppen) forsøget. Patienter med COVID-19-infektion, blev udelukket fra forsøget.

På trods af disse begrænsninger opnåede patienterne med L112 et betydeligt større vægttab end dem i placebogruppen: Patienter, der havde taget L112 i 3 måneder, tabte i gennemsnit 3,71 kg, mens patienter på placebo kun tabte 1,12 kg. Tolerancen for begge behandlinger var ens, med ingen bivirkninger i placebogruppen og et tilfælde af fækalsten i 112-gruppen. Der blev ikke fundet nogen ændringer i de fedtopløselige vitaminer (A, E, D3 og K1) ved indtagelse af L112.

Samlet set tabte patienter med sammenlignelige livsstilsændringer sig mindst tre gange så meget med indtagelse af L112 sammenlignet med patienter på placebo. Dette er en mærkbar forbedring i forhold til den forholdsvis korte behandlingstid.

Dette forsøg er blevet publiceret i: Rondanelli et al.: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Effect on the Weight of a Medical Device with Polyglucosamine L112 in a Group of Overweight and Obese Subjects. *Nutrients* 2023, 15, 3516. DOI 10.3390/nu15163516

Resultater af brugerundersøgelsen 2020-2023

For aktivt at kunne bestemme sikkerheden og betingelserne for brug af L112-produktlinjen under hverdagsforhold blev der indhentet brugerfeedback via en onlineundersøgelse. Til dette formål er der lagt indlægssedler med QR-koder i foldeæsker i forskellige pakkestørrelser. QR-koderne giver adgang til et onlinespørgeskema, der anonymt indsamler oplysninger om bl.a. brugere, sikkerhed og brugsbetingelser.

Dataene fra patientundersøgelsen har været tilgængelige siden udgangen af 2023. Selv om det kun er data fra en brugerundersøgelse, ligger resultaterne af ydeevnen inden for de værdier, der er påvist i kliniske forsøg. Det kan derfor forventes, at de resultater, der er opnået i kliniske forsøg, også vil kunne opnås ved brug under hverdagsforhold. Hyppigheden af rapporterede bivirkninger viser, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er gunstigt.

Løbende observationer efter at udstyret er bragt i omsætning

For aktivt at kunne bestemme sikkerheden og betingelserne for brug af L112-produktlinjen under hverdagsforhold indhentes der igen brugerfeedback via en onlineundersøgelse. I første halvdel af 2024 blev der indsat indlægssedler med QR-koder i foldeæsker i forskellige pakningsstørrelser med 2020-formuleringen. Som ved brugerundersøgelsen i 2020 giver QR-koderne adgang til et onlinespørgeskema, der anonymt indsamler oplysninger om blandt andet brugere, sikkerhed og brugsbetingelser.

Indberetninger af bivirkninger og sikkerhed gennemgås regelmæssigt, så det er muligt at træffe passende foranstaltninger.

Overordnet sammenfatning af klinisk ydeevne og sikkerhed

L112-produktlinjens erklærede formål:

Fedtbinder

- til vægtreduktion
- til vægtkontrol

med LDL-kolesterolsænkende virkning
ved målgruppen voksne med et kropsmasseindeks (BMI) på 25 og derover

ved indikationen

Til behandling af overvægt og adipositas

er tydeligt demonstreret af de identificerede og evaluerede kliniske data. Brugen af L112-produktlinjen fører

til en klart påviselig, klinisk relevant fordel i form af vægtreduktion hos denne patientgruppe. De kliniske fordele, der opnås, er større end dem, der typisk opnås med ikke-receptpligtig medicin. Dette skyldes udelukkende det fysiske virkningsprincip for polyglucosamin. Virkningen er uafhængig af de anvendte hjælpestoffer i tabletterne, så 2020-formuleringen kan også hævde dette erklærede formål og denne indikation.

Risiciene ved brug af L112-produktlinjen er minimale og begrænser sig til milde og forbigående gener i mave-tarm-kanalen, der ligner dem, man kan opleve ved en fiberrig kost.

Denne fordelagtige balance mellem fordele og ulemper gør, at L112-produktlinjen kan anvendes allerede som en del af den grundlæggende behandling af overvægt og adipositas.

6. Behandlingsmæssige alternativer

Drøft alternative behandlingsmetoder med en læge eller et apotek, som kan tage hensyn til din personlige situation.

Vægtkontrollerende behandling består af to hovedfaser: En fase med vægtreduktion og en fase med langvarig stabilisering af kropsvægten. Begge dele er afgørende for behandlingens succes på lang sigt.

Der findes to grundlæggende kategorier af behandling af overvægt og adipositas:

- konservative behandlinger og
- invasive behandlinger.

Invasive behandlinger (endoskopiske procedurer såsom gastriske balloner eller operationer til behandling af overvægt) anbefales kun i henhold til retningslinjerne fra det tyske fedmeselskab til personer med klasse III adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) eller klasse II-adipositas (BMI 35,0 - 39,9 kg/m²) med alvorlige sygdomme forårsaget af adipositas.

Konservativ behandling af overvægt og adipositas Grundlæggende behandling.

Grundlaget for enhver behandling af overvægt og adipositas består i ændringer i ernæring, fysisk aktivitet og adfærd. Hvor meget man kan tabe sig med den grundlæggende behandling afhænger i høj grad af de nøjagtige foranstaltninger, der træffes. Retningslinjerne fastslår, at et vægttab på over 5 % af den oprindelige vægt har en positiv effekt på helbredet hos personer med et BMI på maksimalt 35 kg/m².

Ernæringsrådgivning resulterer i en gennemsnitlig vægtreduktion på 6 % på 12 måneder. Det viste en undersøgelse, som analyserede flere meget forskellige forsøg sammen (metaanalyse).

Ved at bruge måltidserstatninger kan mængden af kalorier, der indtages, begrænses betydeligt. Måltidserstatninger består normalt af færdiglavede drikke eller madpulver, der blandes med væske. De erstatter individuelle måltider helt eller delvist. Ved brug af måltidserstatninger under lægeligt tilsyn opnåede 77 % af deltagerne et vægttab på mere end 5 % inden for et år, og næsten halvdelen af deltagerne opnåede et vægttab på mere end 10 %. I en anden undersøgelse resulterede en meget kraftig begrænsning af kalorieindtaget gennem måltidserstatninger i en vægtreduktion på 16,1 %, mens en kraftig begrænsning resulterede i en reduktion på 9,7 %.

Hvor meget vægttab den grundlæggende behandling kan medføre, afhænger i høj grad af, hvor store begrænsninger deltagerne er villige til at acceptere.

Forskning, der samler resultater fra flere forsøg, viser, at selv en reduktion i fedtindtaget uden andre ændringer kan medføre en mindre nedgang i vægt, BMI, taljeomkreds og fedtprocent. Det understreger vigtigheden af at reducere fedtindtaget gennem kosten i behandlingen af overvægt og adipositas. Konceptet for L112-produktlinjen starter netop her.

Understøttende behandlingsmuligheder

Denne grundlæggende behandling kan ledsages af forskellige andre konservative behandlinger, f.eks. særlige ernæringsterapier, færdiglavede produkter, kosttilskud, medicinsk udstyr eller medicin. Grundlæggende behandling anbefales generelt til forebyggelse af adipositas. Det er vigtigt at være opmærksom på, at behandlinger generelt kun bør anvendes, hvis deres virkning og sikkerhed er blevet dokumenteret gennem kliniske forsøg. Som følge af de begrænsede kliniske data foreligger der ingen generelle anbefalinger fra de professionelle selskaber (f.eks. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG)) vedrørende brugen af kosttilskud og medicinsk udstyr. Hvis der foreligger data om det medicinske udstyrs virkning og sikkerhed, kan det efter de professionelle selskabers mening være hensigtsmæssigt at bruge det til vægtreduktion hos overvægtige eller adipøse personer.

Understøttende medicinsk behandling

DAG-retningslinjerne anbefaler kun medicinsk behandling til patienter med adipositas (BMI \geq 30 kg/m²) eller overvægtige patienter (BMI \geq 25 kg/m²) med alvorlige følgesygdomme – og kun som et supplement til kostændringer og fysisk aktivitet.

Blandt de konservative tilgange er brugen af lægemidler den tilgang med de potentielt største risici på grund af den farmakologiske virkning og de tilknyttede bivirkninger. Derfor anses denne metode ifølge enstemmig udtalelse fra faglige selskaber for uegnet ved overvægtige personer uden adipositasrelaterede sygdomme (DAG-retningslinjerne 2014). Der ses kun bort fra denne anbefaling, når sikkerhedsprofilen for en lægemiddelbehandling påviseligt er meget lav. I 2009 blev det aktive stof orlistat fritaget fra receptpligten i hele Europa på grund af dets gunstige sikkerhedsprofil. Derfor er stoffet nu tilgængeligt for overvægtige og adipøse patienter som supplerende behandling, selv under den grundlæggende behandling.

Da L112-produktlinjen udelukkende virker gennem et rent fysisk princip og ikke har nogen farmakologisk virkning, begrænser dens interaktion med patientens krop sig udelukkende til mave-tarm-kanalen. Derved undgås de ulemper, der er forbundet med de farmakologiske virkninger ved en understøttende medicinsk behandling.

7. Foreslået profil og oplysning af brugeren

L112-produkter bruges af slutbrugeren i hjemmet i den almindelige dagligdag. L112-produkterne fås i håndkøb. Deres anvendelse kræver ikke inddragelse af medicinsk personale eller et klinisk miljø. Indlægssedlen indeholder alle vigtige oplysninger til brugeren.