

Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse av L112-produktserien

Referansenummer for SSCP fra produsenten: L112_311_V4

1. Produkt identifisering og generell informasjon

1.1. Produktets handelsnavn

Variantene til L112-produktserien kan markedsføres under følgende handelsnavn: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect

1.2. Navn og adresse til produsenten

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Tyskland

1.3. Produsent single registration number SRN

DE-MF-000006199

1.4. Grunnleggende UDI-DI

426010333L112T4

1.5. Medisinsk utstyr nomenklatur beskrivelse

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

1.6. Produktklasse

Klasse III

1.7. År der det første sertifikatet (CE) for produktet ble utstedt

2001

1.8. Autorisert representant

Ikke gjeldende

1.9. Meldt organ

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

2. Beregnet bruk av produktet

2.1. Tiltent formål

Produkter fra L112-produktserien er lipidbindere for vektreduksjon, for vektkontroll med LDL-kolesterolsenkende følgeeffekt

Produktene i L112-produktserien reduserer fordøyeligheten av lipider gjennom fysisk binding og fører dermed til et redusert kaloriinntak. Dermed støtter de vektreduksjon, vedlikehold av vekt og senking av LDL-kolesterol.

2.2. Indikasjoner og målgruppe

For behandling av overvekt og fedme

Produkter i L112-produktserien er beregnet på voksne med en Body-Mass-Index (BMI) over 25 i kombinasjon med en kaloribegrenset diett.

Anbefalt inntak:

2 tabletter 2 ganger daglig.

Ta tablettene utyggede sammen med mye lavkalorivæske (minst 250 ml) for å sikre transport til magen. Siden L112-produktserien er et fiberrikt preparat, sørg for at du drikker minst 2 liter væske om dagen.

For vektkontroll kan dosen reduseres til 2 tabletter daglig.

2.3. Kontraindikasjoner

Produkter i L112-produktserien bør ikke tas av:

- Personer med kjent allergi mot krepsdyr eller noen av ingrediensene
- Personer som er undervektige (BMI < 18,5 kg/m²)
- Gravide kvinner og under amming,
- Personer med kronisk forstoppelse, tarmobstruksjon eller ved
- langvarig bruk av medisiner som reduserer tarmaktiviteten.

3. Beskrivelse av produktet

3.1. Produktbeskrivelse

L112-produktserien inkluderer bikonvekse tabletter med en vekt på 500 mg eller 750 mg. Den prosentuelle andelen ingredienser er den samme for begge størrelser. Det betyr at 750 mg tablett inneholder 50 % mer aktiv-fiber. Vi anbefaler den større varianten for personer over 75 kg.

Sammensetning:

Aktiv fiber polyglukosamin L112 (73%): Spesifikasjon L112 av β -1,4-polymer fra D-glukosamin og N-acetyl-d-glukosamin fra krepsdyrskall

Hjelpestoffer: Askorbinsyre, vinsyre, tabletteringshjelpstoffer (vegetabilsk magnesiumstearat, vegetabilsk cellulose, natriumsulfat, silika)

Disse tablettene pakkes i blisterpakninger. Blisterpakningene er plassert i et foldeeske sammen med bruksanvisningen.

Hovedingrediensen i produktene i L112 -produktserien er den ufordøyelige aktive fiberen polyglukosamin L112. Den er av naturlig opprinnelse og kan på grunn av fettbindingskapasiteten binde store mengder lipider (fett, fettsyrer og kolesterol) i fordøyelseskanalen. Opptaket av fett via tarmveggen, som normalt skjer veldig effektivt i tynntarmen, finner sted betydelig redusert i nærvær av polyglukosamin L112. L112 påvirker hovedsakelig fedme forårsaket av et fettri kosthold som fett kjøtt, pølser, smør, ost, potetgull, nøtter, kaker eller stekt mat. Andre matkomponenter som sukker, karbohydrater, protein eller alkohol bindes ikke; disse kaloriene bør reduseres da de ellers er fullt tilgjengelige for kroppen.

Det anbefales ikke å ta L112-produktserien sammen med vitaminrike måltider (salat, grønnsaker) med høykvalitetsoljer eller omega-3-fettsyrer (laks osv.), da fettløselige vitaminer og essensielle fettsyrer kan bindes delvis.

3.2. Henvisning til tidligere varianter

Det medisinske utstyret L112-produktserien ble markedsført for første gang i 2001 som et CE-merket medisinsk utstyr av Biomedica Pharma-Produkte GmbH etter fullføring av en samsvarsvurderingsprosedyre ved det meldte organet mdc medical device certification GmbH (CE 0483). Siden den gang har den kvalitative og kvantitative sammensetningen av virksomhetsrelevante ingredienser polyglukosamin L112, askorbinsyre og vinsyre ikke endret seg.

I 2003 ble produktet reklassifisert og en samsvarsvurderingsprosedyre for klasse III -produktet ble fullført.

Siden 2005 har produsenten vært firmaet Certmedica International GmbH.

Da produksjonsprosessen ble byttet til den direkte pressemetoden i 2012, ble bare bruken av granuleringshjelpemidler innstilt; sammensetningen av tablettene forble uendret.

I 2017 ble produktserien utvidet med en tablett som har en total vekt på 750 mg, og dens relative sammensetning er identisk med den for den bikonvekse 500 mg tablettene.

En samsvarsvurderingsprosedyre i henhold til forordning (EU) 2017/745 ble vellykket fullført for de to versjonene (bikonveks 500 mg tablett; bikonveks 750 mg tablett) med hensyn til den tekniske dokumentasjonen i oktober 2021 og med hensyn til kvalitetsstyring i februar 2022. Siden mai 2023 har en litt tilpasset hjelpestoffformulering som anses som likeverdig blitt brukt i begge tablettstørrelser. Tablett hjelpestoffene Croscarmellose natrium og povidon brukes ikke lenger; nå er det natriumsulfat som brukes. Sammensetningen gitt under 3.1 tilsvarer denne tilpassede formuleringen.

L112-produktserien markedsføres i forskjellige varianter (pakkestørrelser, nasjonale språk, handelsnavn, mengde aktiv ingrediens). Fokuset for salgsaktiviteten til Certmedica GmbH er Tyskland og Østerrike. Utover det ble lokale distribusjonsselskaper i 44 land forsynt de siste 20 årene.

Siden 2001 ble millioner av varianter av L112 -produktserien solgt og den har vist seg å være trygge og ressurssterke.

3.3. Beskrivelse av tilbehøret som produktet er ment å brukes for

Medisinsk utstyr i L112-produktserien brukes uten annet tilbehør.

3.4. Beskrivelse av andre produkter eller enheter som produktet skal brukes i kombinasjon med.

Medisinsk utstyr fra L112-produktserien brukes ikke i kombinasjon med andre produkter eller enheter.

4. Risikoer og advarsler

4.1 Risikoer og uønskede virkninger

Bivirkninger

Inntak av produkter i L112-produktserien kan midlertidig endre konsistensen på avføringen. I svært sjeldne tilfeller har fordøyelsesproblemer (forstoppelse, flatulens, oppblåsthet) blitt rapportert, hovedsakelig med utilstrekkelig væskeinntak. Bivirkninger på stedet – mage-tarmkanalen – forekommer som enkelttilfeller med et mildt forløp. Hyppigheten er mindre enn 1: 10 000 per solgt pakke.

Allergiske reaksjoner på en av ingrediensene eller i tilfelle eksisterende allergi mot husstøvmidd er mulig i svært sjeldne tilfeller (symptomer kan omfatte: hudutslett, hevelse, kløe, kvalme, oppkast, diaré).

Bivirkninger med symptomer på en allergisk reaksjon forekommer som enkelttilfeller med et mildt forløp. Hyppigheten er mindre enn 1: 10 000 per solgt pakke.

For L112-produktserien er det ikke rapportert om noen alvorlig allergisk reaksjon fra markedsføringshistorien til dags dato, og risikostyringsforskning har ikke avdekket noen bevis for en sammenheng mellom anafylaktisk sjokk og det orale inntaket av kitosan.

En slik reaksjon er imidlertid teoretisk tenkelig hos mennesker som er allergiske mot krepsdyr. Derfor er L112-produktserien kontraindisert for individer med kjente overfølsomhet eller allergiske reaksjoner på krepsdyr eller noen av de andre ingrediensene i produktet.

De vanligste bivirkningene er gastrointestinale sykdommer som er mild og forbigående samt intoleransereaksjoner.

Følgende tabell viser hyppigheten av rapporterte bivirkninger i forhold til pakkene som er markedsført.

Tabell 1 Forekomst av bivirkninger som står i sammenheng 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 (Gastrointestinale plager)	<0,02 %	0,0027 %	0,0045 %	0,0034 %	0,0032 %
E04 (Allergisk reaksjon)	<0,02 %	0,0006 %	0,0011 %	0,0012 %	0,0012 %
E23 (Generell 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 publiserte koder for kliniske tegn, symptomer og forhold for kategorisering av hendelser i medisinsk utstyr

De rapporterte bivirkningene er sjeldne enkelttilfeller. Det er ingen akkumulering eller trend som avtegner seg. De rapporterte bivirkningene hadde et mildt forløp og de var reversible.

Interaksjoner:

På grunn av den fettbindende kapasiteten til produkter i L112-produktserien, kan det ved siden av kostholds fett også bindes fettløselige aktive farmasøytiske ingredienser (som f.eks. antiepileptika, blodfortynnende midler, hormonpreparater, p-piller) eller fettløselige vitaminer (A, D, E, K). Tilgjengeligheten av fettløselige (lipofile) aktive ingredienser kan reduseres. I dette tilfellet anbefales det å vente minst fire timer mellom å ta L112-produkter.

Det anbefales ikke å ta L112-produktserien sammen med vitaminrike måltider (f.eks. salat, grønnsaker) med høykvalitetsoljer eller omega-3-fettsyrer (laks osv.), da fettløselige vitaminer og essensielle fettsyrer kan bindes delvis.

Det er ingen indikasjoner på noen interaksjoner mellom L112 -produkter og legemidler. To kliniske studier med L112-produktserien for å evaluere denne egenskapen til flere aktive ingredienser som er relevante i klinisk praksis, ga ingen indikasjoner på en relevant risiko. For å minimere risikoen for slike interaksjoner, anbefales det imidlertid å overholde en periode på minst fire timer mellom inntaket av L112-produktserien og bruk av andre legemidler.

Hvis det oppstår bivirkninger eller interaksjoner, anbefales det å seponere produkter i L112-produktserien og oppsøke lege eller apotek om nødvendig. Hvis du merker en alvorlig forverring av helsen din i forbindelse med bruk produkter i L112-produktserien, vennligst rapporter dette til produsenten Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg og ansvarlig myndighet.

4.2 Advarsler og forsiktighetstiltak

Advarsler

I følgende tilfeller bør produkter i L112-produktserien kun tas etter konsultasjon med legen:

- Ved langvarig legemiddelinntak,
- Ved alvorlige gastrointestinale sykdommer og etter operasjoner i mage-tarmkanalen,
- For personer over 80 år

Oppbevares utilgjengelig for barn. som inneholder fibre av animalsk opprinnelse.

Forsiktighetstiltak:

Ta tablettene utyggede sammen med mye lavkalorivæske (minst 250 ml) for å sikre transport til magen. Siden L112-produktserien er et fiberrikt preparat, sørg for at du drikker minst 2 liter væske om dagen.

For å sikre behovet for essensielle fettsyrer og fettløselige vitaminer (A, D, E og K), anbefaler vi å ta produkter i L112-produktserien kun med 2 av 3 hovedmåltider. For å gjøre dette, bør minst ett måltid med høykvalitetsoljer inntas hver dag, som forsyner organismen med fettløselige vitaminer og essensielle fettsyrer.

Risikoen for at L112-produktserien kan påvirke absorpsjonen av fettløselige vitaminer (A, D, E og K) kan klassifiseres som lav. Likevel kan pasienten anbefales å bruke et multivitaminpreparat for å sikre tilstrekkelig vitamininntak. Dette er vanlig for sammenligningspreparater som også påvirker lipidresorpsjonen.

4.3 Andre relevante sikkerhetsaspekter, inkludert et sammendrag av alle tiltak (FSCA inkludert FSN)

FSCA:

07.08.2008

BfArM-sak-nr.: 2977/08; NCA Report Nummer: DE-BfArM-2008-09-22-119 Tilbakekalling på grunn av mikrobiell forurensning som overskrider grenseverdien

Batchen som ble berørt ble fullstendig kalt tilbake og ødelagt, en årsaksanalyse ble utført. Utvidede og ytterligere tiltak for å sikre mikrobiologisk ufarlighet i den komplette produksjonsprosessen er implementert. Ytterligere tester ble implementert i produksjonsprosessen.

FSN:

Ingen

5. Sammendrag av den kliniske evalueringen og klinisk oppfølging etter plasseringen etter distribusjonen

5.1 Sammendrag av de kliniske dataene om et likeverdig produkt

Data fra andre produkter ble ikke brukt til å bestemme ytelsen.

5.2 Sammendrag av kliniske data fra gjennomførte tester

5.2.1 Studie av Cornelli et al. 2017 Studiebeskrivelse:

Cornelli et al. beskrev en dobbeltblind, randomisert og placebokontrollert langtidsstudie hos 100 deltakere av begge kjønn med en Body-Mass-Index (i kg/m^2) > 30 til < 35 (Cornelli et al. 2017). En gruppe på 50 deltakere ble behandlet i 1 år med det medisinske utstyret i L112-produktserien, med et doseringsskjema på 2 x 2 tabletter før de 2 hovedmåltidene per dag. En sammenligningsgruppe fikk en placebo med et sammenlignbart doseringsskjema. Deltakerne ble instruert om å redusere kaloriinntaket med 10% og øke deres fysiske aktivitetsnivå med 9 metabolske ekvivalente oppgavetimer/uke. Overholdelse av dietten ble sjekket hver tredje måned ved hjelp av et ukentlig spørreskjema [Evaluering av matinntaket (FIA) basert på 25 forskjellige matvareprosjoner]. Kroppsvekt (BW), midjestørrelse (WC), blodtrykk (BP), glukose, lipider og høy sensitiv C-reaktiv protein (hs-CRP) ble også overvåket. Studien ble registrert på clinicaltrials.gov som U111111292405 (WHO).

Resultater:

Nitti-syv deltakere fullførte studien (49 i L112-produktseriegruppen, 48 i PL-gruppen).

Reduksjonen i BW i L112-produktseriegruppen var 12,1 kg (12,7%) sammenlignet med 8,0 kg (8,4%) i PL -gruppen ($P < 0,05$). BW-endringen L112-produktserien var også raskere ($P < 0,05$), fordi vekttapet de første 6 månedene var 8,9 kg sammenlignet med 5,6 kg i placebogruppen. Nedgangen i begge grupper (3,2 kg for L112-produktserien og 2,4 kg for placebo) var mindre tydelig i andre halvdel av eksperimentet (6-12 måneder). Imidlertid var reduksjonen av BW i gruppen til L112-produktserien igjen signifikant ($P < 0,05$, Tukey-test). Bare 17 % (8 av 49) av pasienter i placebogruppen hadde nådd en reduksjon av BW med 5 % etter 3 måneder, mens 55 % (27 av 49) i L112 -produktseriegruppen hadde oppnådd denne reduksjonen; denne forskjellen var signifikant ($\chi^2 = 16,04$, $P < 0,0001$). Etter 6 måneder var prosentene 67 % eller 98 % ($\chi^2 = 16,43$, $P < 0,0001$).

Reduksjonen av BMI lignet reduksjonen av BW og var signifikant for begge behandlinger ($P < 0,05$). I de første 6 månedene var BMI-reduksjonen av PG-gruppen 3, etterfulgt av en langsommere reduksjonshastighet som nådde 4,3 etter 12 måneder.

Nedgangen i BMI var signifikant lavere i PL -gruppen ($P < 0,05$) og ble kjennetegnet av en flatere kurve, og nådde en reduksjon på bare 2,8 etter 12 måneder. Endringen i WC nådde 13,3 cm i L112-produktseriegruppen og 10,2 cm i placebogruppen ($P < 0,05$). I begge tilfeller ble den raskeste nedgangen registrert de første 6 månedene.

Det er bemerkelsesverdig at den detaljerte registreringen av matinntaket til deltakerne viste at graden av kaloribegrensning i denne studien var lav sammenlignet med andre kliniske studier, som også undersøkte L112-produktserien.

Variablene totalt kolesterol (TC), kolesterol med lav tetthet (LDL-C), kolesterol med lav tetthet (HDL-C) og triglyserider (TG) ble ikke definert som primære variabler. Ettersom virksamheten av kitosan for å redusere kolesterolkonsentrasjonene er kjente og godt dokumentert (Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet EFSA tillater promotering av kitosaner for kolesterolkontroll forutsatt at den daglige dosen er $\geq 3g$, uavhengig av typen kitosan), begrenser dette ikke verdien av de observerte resultatene. Selv om doseringen av polyglukosamin i denne studien var mye lavere enn denne EFSA-anbefalingen, og inntaket av kolesterol sannsynligvis ble redusert av den samtidig utførte dietten, ble betydelig høyere reduksjon av TC, LDL-C og TG observert i L112-produktseriegruppen.

Forfatterens konklusjon:

L112-produktserien har vist seg å være mer effektiv sammenlignet med placebo for å redusere BW, WC, glukose, BP, plasmalipider og hs-CRP hos moderat overvektige personer med 10% reduksjon i kalorier og en liten økning i fysisk aktivitet. Kostholdsovervåking ved bruk av et FIA var et effektivt verktøy for å støtte overholdelse av dietten.

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

Sammendrag:

Denne høykvalitets kliniske langtidsstudien viser at bruken av L112-produktserien fører til en statistisk signifikant og klinisk relevant vektreduksjon hvis den brukes som beskrevet i bruksanvisningen.

Kravene til den kliniske nytten ble oppfylt: Andelen forsøkspersoner som oppnådde en vektreduksjon på 5 % var signifikant høyere i verumgruppen enn i placebogruppen; flere forsøkspersoner oppnådde dette målet tidligere. Bruken av L112-produktserien førte til et signifikant høyere vekttap i verumgruppen på slutten av studien. L112 -produktserienes evne til å senke kolesterolnivået er også påvist.

5.2.2 Studie av Willers et al. 2012

Studiebeskrivelse:

Willers (Willers et al. 2012) inkluderte 120 overvektige og forsøkspersoner med fedme i denne studien. Som en grunnleggende kostholdsending inntok pasientene en formeldiett med høy proteinformel en gang om dagen som et måltiderstatning. Utover det tok halvparten av deltakerne (n=60) i tillegg to tabletter av L112-produktserien (F + LA -gruppen) en gang om dagen, mens den andre halvparten (n=60) fikk to placebotabletter (F + P-gruppe). Ingen ytterligere begrensninger eller vurdering av deltakernes kaloriinntak ble planlagt og/eller dokumentert. Målinger ble utført i uke 0, 6 og 12 for å bestemme reaksjonen på intervensjonen.

Resultater:

Begge gruppene oppnådde en svært signifikant ($P < 0,001$) vektreduksjon (F + LA -gruppe: $-5,5 \pm 3,8$ kg vs. F+P-gruppen: $-4,7 \pm 3,9$ kg, Full Analysis Set (FAS)-Population). Vekttapet i F + LA-gruppen var 0,74 kg høyere enn i F + P-gruppen, selv om forskjellen mellom de to gruppene ikke viste seg å være statistisk signifikant.

Det resulterte i et signifikant vekttap av HbA1c ($P < 0,01$), total kolesterol ($P < 0,001$), LDL -kolesterol ($P = 0,002$) og triglyserider ($P = 0,001$) i F + LA-gruppen, mens det ikke fant sted noen endringer for F + P-gruppen. Undersøkelsen viste at en formeldiett alene eller i kombinasjon med L112-produktserien (2 tabletter en gang om dagen) bidro til vektreduksjon. Å gi L112-produktserien i tillegg var mer effektiv for å redusere glukose- og lipidparametere enn formeldietten alene.

Forfatterens konklusjon:

Den kliniske undersøkelsen viser at den moderate bruken av en måltiderstatningsstrategi førte til et betydelig tap av klinisk relevant kroppsvekt i løpet av tolv uker. Å gi lipidadsorberende tabletter som inneholder polyglukosamin fra L112-produktserien (2 tabletter en gang om dagen) i tillegg med ett måltid om dagen, viste en ytterligere liten, men ikke signifikant vekttap sammenlignet med placebo. Viktigere enn vekttapet kan være det faktum at dette prosedyresettet hadde gunstige effekter på karbohydrat og lipidmetabolisme og førte til en betydelig reduksjon 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

Sammendrag:

Selv om effekten av L112-produktserien i behandlingen av overvekt ikke kunne påvises i denne kliniske studien, setter dette ikke spørsmålsteget ved det påståtte formålet med det medisinske utstyret, fordi pasientene bare fikk halvparten av mengden i L112-produktserien enn det som vanligvis

gis for behandling av overvekt. Likevel ble det observert en liten, men ikke signifikant utpreget vektreduksjon i L112-produktseriegruppen sammenlignet med placebogrupper. Dette resultatet viser at det tiltenkte formålet med å støtte vektkontroll er dokumentert med kliniske data.

5.2.3 Studie av Pokhis et al. 2015

Studiebeskrivelse:

Pokhis et al. brukte en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert design i to studiesentre (Pokhis et al. 2015). Deltakerne fulgte en standardbehandling (ST) som inkluderte en kombinasjon av et kalorifattig kosthold som ble oppnådd med et daglig kaloriunderskudd (500 kalorier) og økt daglig fysisk aktivitet (7 MET-h/uke). Pasientene ble randomisert for å få standardbehandlingen pluss placebo (ST + PL) eller standardbehandlingen pluss L112-produktserien (ST + PG). Deltakerne ble bedt om å ta 2 x 2 tabletter før de to måltidene med høyest fettinnhold i minst 24 uker. Kroppsvekt, BMI, midjeomkrets og tid som kreves for å oppnå 5% reduksjon av kroppsvekt (5R) ble brukt som det primære målkriteriet.

Resultater:

Av de opprinnelige 115 pasientene som ble inkludert, oppfylte seks ikke BMI-inkluderingskriteriene, to deltok bare i inkluderingsbesøkene. Disse åtte pasientene ble utelukket fra Intention to treat (ITT)-populasjonen. Gjennomsnittlig vekttap over en 25 ukers periode i ITT-populasjonen (N=107) var 5,8 +/- 4,09 kg i ST + PG-gruppen mot 4,0 +/- 2,94 kg i ST + PL-gruppen (pU = 0,023; pt = 0,010). Etter 25 uker oppnådde 34 deltakere en reduksjon på 5 % kroppsvekt i ST + PG-gruppen (64,1 %) sammenlignet med bare 23 deltakere i ST + PL-gruppen (42,6 %) (ITT) (p Fisher = 0,033). Vekttapet gjennom hypokaloriske dietter har vist seg å være effektivt. Tilleggseffekten av PG i kombinasjon med standardbehandlingen er i stand til å oppnå betydelig bedre vekttap enn placebo. Den eksterne gyldigheten av de rapporterte dataene og funnene sikres av det faktum at ST + PL -gruppen opplevde vekttap som kan sammenlignes med et nivå 1 kostholdsintervensjon som beskrevet av eksperter fra relevante foreninger (German Obesity Society 2019).

Forfatterens konklusjoner:

Deltakere som ble behandlet med ST + PG viste et betydelig vekttap på ytterligere 1,8 kg sammenlignet med kontroller 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.

Sammendrag

Denne høykvalitets kliniske studien med en periode på 25 uker beviser at bruk av L112-produktserier fører til en statistisk signifikant og klinisk relevant vektreduksjon hvis den brukes som beskrevet i bruksanvisningen. Tilleggsnyttan oppnådd med bruken av L112-produktserien fører til en tydelig gjenkjennelig overlegenhet når det oppnås målkriteriet på 5 % vektreduksjon. Dette beviser den kliniske nytten med bruken av L112-produktserien i tillegg til basisterapien.

5.2.4 Studie av Stoll et al. 2017

Studiebeskrivelse:

Sekstifire overvektige eller personer med fedme ble inkludert i en dobbeltblindt studie utført på to studiesentre (Stoll et al. 2017). Det ene senteret var i Tyskland [sentrum 1] og det andre i Italia [sentrum 2]. Forsøkspersonene (26 i sentrum 1 og 38 i sentrum 2) ble anbefalt å opprettholde et kaloriunderskudd på rundt 2000 kilojoules/dag og øke deres fysiske aktivitet til 3 metabolske ekvivalente timer (MET h)/dag. I begge sentre ble forsøkspersoner randomisert og behandlet med L112-produktserier (2 tabletter x 2) eller orlistat (1 kapsel x 3) i en periode på 12 uker. En dobbel dummydesign ble brukt for å sikre vellykket blindhet hos pasientene og legene, selv om verum og placebo hadde forskjellige former for dosering. Hver deltaker måtte ta to tabletter og en kapsel før hver av de tre hovedmåltidene på dagen (frokost, lunsj, middag). For å sikre overholdelse med doseringsanbefalingen, fikk pasienter i L112-produktseriegruppen placebotabletter om morgenen som resulterte i en dosering på 2 x 2 verumtabletter. Vekttap ble betraktet som en hovedvariabel sammen med 5 prosent (%) reduksjon i kroppsvekt (5R). Body Mass Index (BMI) og midjeomkrets (WC) ble brukt som sekundære variabler.

Resultater

Det var en signifikant forskjell i vekttap mellom de to gruppene: 6,7 +/- 3,14 kilo (kg) i L112-produktseriegruppen mot 4,8 +/- 2,24 kg i Orlistat-gruppen (t-test $p < 0,05$). BMI og WC-reduksjon var også mer konsistente i L112-produktseriebehandlingen enn i orlistat-behandlingen (t-test $p < 0,05$). Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i antall forsøkspersoner som oppnådde 5R (70% for L112-produktserien og 55% for orlistatgruppen; Chi-kvadrat $p > 0,05$). Å gi L112 produktserier etter energibegrensning og økning i fysisk aktivitet reduserte kroppsvekten, BMI og WC mer effektivt enn orlistat. Selv om begge gruppene ble instruert om å følge et kaloribegrenset kosthold sammen med økt fysisk aktivitet, ble det observert et ekstra vekttap på 1,6 kilo (kg) i L112-produktseriegruppen sammenlignet med orlistatgruppen (6.2 +/- 3,46 kontra 4,6 +/- 2,36 kg) i begge sentre, til tross for det høyere karbohydratforbruket i Italia (sentrum 2).

Forfatterens konklusjoner:

Et typisk italiensk kosthold har en tendens til å være høyt i karbohydrater, mens tyskere har en tendens til å spise måltider med et høyere fettinnhold. Dette fører til antakelsen om at L112-produktserien begrenser både fett- og karbohydratabsorpsjon, noe som vil forklare den sammenlignbare effektive vektreduksjonen hos de italienske deltakerne.

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.

Sammendrag:

Denne høykvalitets kliniske studien med en varighet på 12 uker viser at kroppsvekten, BMI og WC reduseres mer effektivt enn det godkjente legemiddel orlistat når det gis L112-produktserien i henhold til doseringsskjemaet i bruksanvisningen. Vektreduksjonene og suksessene for vekttap (5R) oppnådd med verumkontrollen er i området beskrevet som den forventede effekten for leggemidlet. Dette beviser den grunnleggende egnetheten til studiedesignen for å påvise kliniske effekter. Med tanke

på vektreduksjon viste studien en overlegen klinisk nytte med L112-produktserien. Effektene som ble oppnådd med L112-produktserien på 5R-parameteren hadde også en tendens til å være bedre, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

5.2.5 Studie av Belcaro et al 2020

Studiebeskrivelse:

Det ble valgt 58 overvektige forsøkspersoner med en BMI $> 26 < 30$, hvorav 45 ble inkludert i studien: 34 menn og 11 kvinner mellom 40-50 år. Studien startet med en første introduksjonsfase på 4 uker, der forsøkspersonene ble delt inn i to grupper med 23 eller 22 forsøkspersoner ved bruk av randomisering. Begge gruppene fulgte en identisk Standard-Management (SM)-protokoll som inkluderte forslag til kosthold og daglig aktivitet, reduserte salt (NaCl) og lipider/fett i kostholdet, økte inntaket av grønnsaker og frukt og tok i bruk en sunnere livsstil som inkluderte regelmessig bevegelse og stresshåndtering. Det ble foreslått en rask spasertur på minst en time/dag. Ingen andre begrensninger var påkrevd.

Umiddelbart etter den første fasen fulgte en andre fase på 4 uker, der forsøkspersonene ble tildelt polyglukosamingruppen A (PGA = eksisterende produkt fra L112-produktserien (750 mg)) eller polyglukosamingruppen B (PGB = sammensetning med ny hjelpestoffformulering (750 mg) forskjeller se 3.2) og mottok tilsvarende polyglukosaminformuleringer i tillegg til det beskrevne SM-programmet. De to polyglukosaminformuleringene ble gitt i samme dosering på 4 tabletter på 750 mg hver (2 x 2) før hovedmåltidene med en total daglig dose på 3 g (tilsvarende 2,4 g biopolymer L112).

Det ble utført en ukentlig evaluering av matinntaket (FIA) for hovedkomponentene i kostholdsopptaket, inkludert inntak av vitamin A, vitamin C og vitamin E.

Hovedvariablene i analysen var kroppsvekt (BW), oksidativt stress (OS) og kroppsfettmasse (FM %; FM kg). Abdominal omkrets (AC), lipider, glukosenivåer og hs-CRP-nivåer ble sett på som hjelpevariabler. Avføringsendringer ble også inkludert.

Resultater:

I løpet av begynnelsesfasen viste det seg en signifikant reduksjon i de fleste variabler. I det følgende fire ukers prosedyresette var reduksjonene i BW, AC, OS og FM like og statistisk signifikante for begge formuleringene ($p < 0,05$ ANOVA). FM ble signifikant redusert med omtrent 7 % med PGA og PGB. Lipidnivåene og hs-CRP ble også signifikant redusert. Resultatene fra FIA var veldig like i begge grupper i forhold til hovedvariablene for matinntak, og avføringsendringen var ubestendig under begge behandlingene. Bortsett fra noen få tilfeller av meteorisme, som bare varte en dag og var klinisk irrelevante, ble det ikke observert noen bivirkninger. De to formuleringene kan betraktes som likeverdige.

Siden studien er en aktivt kontrollert studie, ble gyldigheten av studiedesignen sjekket ved å sammenligne resultatene fra kliniske studier, som ble utført med det eksisterende produktet fra L112-produktserien i dosering 500 mg. Først var reduksjonen i BW ganske konsistent i begge studiefasene (begynnelses- og kontrollfase), delvis på grunn av kostholdet (bestående av salt og søt drikkebegrensning, økt frukt- og grønnsaksforbruk) og livsstilsendringer. Med tanke på PGA- og PGB-

prosedyresettene, ble det oppnådd en mer konsistent BW-reduksjon enn i tidligere studier, til tross for den veldig korte behandlingsvarigheten.

BW-reduksjon for begge gruppene var omtrent 1,6 kg i begynnelsesfasen. Under behandling med L112-produktserien forårsaket dette et vekttap på henholdsvis 3,5 til 3,7 kg (med PGA eller PGB), noe som antyder at en summerende effekt har funnet sted mellom SM og PG og det virker som om effekten av kostholdet dermed er doblet.

Forfatterens konklusjon:

De to formuleringene PGA og PGB viste nesten like reduksjoner i BW, OS og FM. hs-CRP-konsentrasjonen ble også redusert, noe som indikerer en viss betennelsesdempende aktivitet. Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger eller avføringsendringer, bortsett fra svært få tilfeller av forbigående meteorisme, som var klinisk irrelevante.

Sammendrag:

Grunnen til studien av Belcaro (Belcaro et al. 2020) var påvisningen av den kliniske ekvivalensen til sammensetningen med den nye hjelpestoffformuleringen i L112-produktserien og med det eksisterende produktet i L112-produktserien. For å registrere mulige forskjeller i effektivitet så nøyaktig som mulig, ble et veldig homogent studiekollektiv sikret via omfattende eksklusjonskriterier. Til tross for den relativt korte studiens varighet på 4 uker, ble det oppnådd en reduksjon i kroppsvekt ved bruk av L112-produktserien, som var betydelig mer utpreget i sammenligning med effekten av det eksisterende produktet bikonvekse tabletter (500 mg) i L112 -produktserien. Mangelen på en placebokontroll begrenser ikke betydningen av dette resultatet. Siden bruken av L112-produktserien var en 4-ukers introduksjonsfase med identiske kostholds- og atferdsmessige modifikasjoner, hvis samsvar også ble overvåket og dokumentert, kunne tilleggseffekten som ble oppnådd ved bruk av L112-produktserien også estimeres uten placebokontroll. Det viste seg at forsøkspersonene i fasen ved bruk av L112-produktserien mistet 3,5 og 3,7 kg kroppsvekt på 4 uker, mens vektreduksjonen i introduksjonsfasen som også varte i 4 uker bare var 1,6 kg for begge gruppene. Likevel er påvisningsgraden begrenset på grunn av mangel på estimater av saksnummer, mangel på definisjon av primære endepunkter og den lave studiens varighet.

5.2.6. Studie av Rondanelli 2023

Studiebeskrivelse:

Denne randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien med 150 overvektige og pasienter med fedme ble utført i et studiesenter. Begge gruppene fikk individuell rådgivning og skriftlige instruksjoner for overholdelse av en kostholdsterapi med 3 velproporsjonerte måltider som dekker 100 % av energiforbruket ved begynnelsen av dietten (EEB). Dette ble beregnet basert på Harris-Benedict-ligningen (beregnet med CASIMET-programvaren), slik at omtrent 30 % energi kommer fra fett, 60 % energi kommer fra karbohydrater og 15 % energi kommer fra proteiner (med minimum 0,8 g protein for en ideell vekt) med et kontrollert natriuminhold, som tilsvarende grunnlaget for Middelhavets kostholdsmodell. Studiemedisinen som ble gitt besto av L112-produktserien med en dosering på 4 tabletter på 750 mg hver (2 x 2) før hovedmåltidene med en total daglig dose på 3 g (tilsvarende 2,4 g biopolymer L112). Data ble samlet inn i begynnelsen, etter 45 dager og etter 90 dager. Studien ble oppført på clinicaltrials.gov med nummeret NCT04375696.

Resultater:

Av de 150 forsøkspersonene som ble inkludert, fullførte 119 (58 i L112-produktseriegruppen, 61 i placebogrupper) studien. Denne relativt høye frafallshastigheten sammenlignet med langtidsstudien av Cornelli et al. skyldtes sannsynligvis koronavirus epidemien. På den ene siden ble pasienter med en Covid-19-infeksjon utelukket fra studien. På den annen side kan det antas at noen studiedeltakere unngikk besøket på en medisinsk fasilitet som kreves for oppfølging, som ble registrert som et frafall uten begrunnelse.

Likevel viste både Intention To Treat (ITT)-evalueringen og evaluering per protokoll (PP) en betydelig reduksjon av høyere vekt enn i placebogrupper. Selv om denne effekten var i en sammenlignbar størrelse i Intention To Treat (ITT)-evalueringen (placebo: -1,08 kg; verum: -3,76 kg) for per protokoll-evaluering (PP) (placebo: -1,12 kg; verum: 3,71 kg) var denne effekten bare statistisk signifikant i evalueringen per protokoll. Årsaken til denne mangelen på statistisk signifikans i ITT-evalueringen kunne ha vært den høye frafallshastigheten (placebo: 14; verum: 17). Totalt sett forblir vektreduksjonene som ble observert i denne studien litt bak forventningene som kunne forventes i henhold til Belcaro 2020-ekvivalensstudien. Også her kan det antas at begrensningene for bevegelsesfriheten i Italia som står i sammenheng med Covid-19-epidemien førte til en reduksjon i aktivitets- og bevegelsesomfanget, noe som hadde en negativ innvirkning på vektreduksjon siden studiedata fra Italia viser at kroppsvekten har økt under pandemien. Ingen endringer ble observert i fettløselige vitaminer (A, E, D3 og K1).

Lipidnivåer (total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, triglyserider) og glukosaminnivået endret seg ikke i løpet av studien. Imidlertid, med hensyn til totale kolesterolnivåer, var antallet tilfeller som viser en reduksjon på 10 % betydelig høyere i verumgruppen.

Toleransen for begge behandlingene var lik, uten bivirkninger i placebogrupper (0 %) og ett tilfelle av fekalitter i verumgruppen (< 2%).

Forfatterens konklusjon:

Bruken av L112-produktserien har vist seg å være minst tre ganger mer effektiv enn bruken av en placebo når den gis under de samme forholdene for kosthold og bevegelse. Dette er en klinisk relevant ytelse for det relativt korte prosedyresettet.

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

Sammendrag:

Grunnen til studien var påvisningen av den kliniske ekvivalensen til sammensetningen med den nye hjelpestoffformuleringen i L112-produktserien og med det eksisterende produktet L112. Prosedyren for denne studien er av høy metodisk kvalitet. Det kliniske endepunktet er klart definert, og antall tilfeller ble estimert på dette grunnlaget. I denne gruppen av forsøkspersoner fører bruken av L112-produktserien til en betydelig høyere reduksjon av vekt sammenlignet med placebo. At denne forskjellen bare er statistisk signifikant i PP -evalueringen, begrenser betydningen av resultatet noe. Siden både denne begrensningen og den relativt lave vektreduksjonen som ble observert, godt kan forklares med effektene av covid-19-pandemien, viser dette resultatet at den tilpassede sammensetningen er klinisk ekvivalent med det eksisterende produktet, spesielt når det ses i sammenheng med de andre dataene om 2020-sammensetningen.

5.3 Sammendrag av kliniske data fra andre kilder

5.3.1 Studie av Sanhueza et al. 2018

Studiebeskrivelse:

I denne åpne, ukontrollerte studien av 25 overvektige pasienter (80 % kvinnelige, diabetes type 2 eller prediabetiske, metformin og ikke-farmakologisk terapi), ble L112-produktserien brukt i 12 uker kombinert med en kostholdsplan samt individualisert og kontrollert fysisk aktivitet. Pasienter ble utelukket hvis de har: Neoplasmer, hjerte- og karsykdommer, gastrointestinale sykdommer, nyresykdommer, allergier og psykiatrisk patologi som bulimi og/eller anoreksi. Antropometriske og ernæringsfysiologiske parametere ble sjekket hver andre uke. Laboratorieverdier ble samlet i begynnelsen og slutten av behandlingen. Statistisk analyse ble utført ved bruk av SPSS ved bruk av middelvei, standardavvik, median og persentiler. Betydningsnivået ble satt til $p < 0,05$.

Resultater

Forsøkspersonene oppnådde følgende resultater i løpet av den 12-ukers studien: Vektreduksjon fra 93 ± 18 til 90 ± 19 kg, kroppsmasseindeks fra 35 ± 6 til 34 ± 6 kg/m², midjeomkrets fra 109 ± 11 til 105 ± 11 cm og systolisk blodtrykk fra 125 ± 12 til 117 ± 11 mmHg ($p < 0,05$). Fastende blodsukker falt fra 100 ± 40 til 96 ± 33 mg/dl, HbA1c fra $7,8 \pm 1,1$ til $7,2 \pm 0,9$ % og triglyserider fra 151 ± 68 til 126 ± 39 mg/dl ($p < 0,05$). LDL -kolesterol endret seg fra 109 ± 34 til 106 ± 30 mg/dL (NS).

Forfatterens konklusjon:

Bruken av L112-produktserien er et trygt og effektivt alternativ for behandling av fedme hos diabetiske og prediabetiske pasienter i 12 ukers behandling.

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.

Sammendrag:

Denne ukontrollerte, åpne studien har bare et lavt påvisningsnivå. Siden det dreier seg om en Investigator Initiated Trial (IIT) og studiedokumentasjonen ikke er tilgjengelig for produsenten, er ingen informasjon tilgjengelig om styring og kontroll av forsøkspersonenes kosthold. Likevel ble en klinisk relevant vekttapsuksess oppnådd ved bruk av L112-produktserien.

5.3.2 Resultatene fra brukerundersøkelsen 2020-2023

Sikkerhet og ytelse av L112-produktserien ble påvist i kliniske studier (5.2). For aktivt å bestemme sikkerhet og inntaksbetingelser av L112-produktserien under hverdagslige forhold, ble tilbakemeldinger fra brukerne innhentet via en online undersøkelse. For dette formålet ble innsatser med QR-koder plassert i foldeesker med forskjellige pakkestørrelser. QR-kodene gir tilgang til et online spørreskjema som anonymt samler inn data om bl.a. brukere, sikkerhet og inntaksbetingelser.

Dataene fra pasientundersøkelsen har vært tilgjengelig siden slutten av 2023. Selv om dette bare er data fra en brukerundersøkelse, er resultatene om ytelse tilgjengelige innenfor rammen av de påviste verdiene fra de kliniske studiene og er derfor et pålitelig bevis på at resultatene som er oppnådd i de kliniske studiene, også oppnås under hverdagslige forhold.

Hyppigheten av de rapporterte bivirkningene viser at nytte-risiko-forholdet fortsatt er gunstig.

Resultatene fra studiene fra punkt 5.2 og 5.3 er oppsummeres i følgende tabeller. Tabell 2 gir en oversikt over vektreduksjon, tabell 3 gir en oversikt over endringene i kolesterolnivået.

Tabell 2: Sammendrag av studieresultatene om effektiviteten av vektreduksjonen til L112-PRODUKTSERIEN

Studie	Kort beskrivelse	Ytelseskriterier		
		Endring i kroppsvekt i løpet av studien større med verum enn med placebo	Antall pasienter som oppnår en vektreduksjon på > 5 % vektreduksjon i løpet av observasjonsperioden	Varighet til 5 % vektreduksjon er nådd
Cornelli, 2017 se 5.2.1	Sammenligning med placebo 12 måneder	Verum: -12.1 kg (-12.7 %) Placebo: -8 kg (-7.8 %)	Verum etter 3 måneder: 55 % (27 av 49) Placebo etter 3 måneder: 17 % (8 av 49) Verum etter 6 måneder: 98 % Placebo etter 6 måneder: 67 %	
Willers, 2012 se 5.2.2	Sammenligning med placebo 1 x 2 tabletter 3 måneder	Verum: -5.46 kg Placebo: -4.72 kg		
Pokhis, 2015 se 5.2.3	Sammenligning med placebo 6 måneder	Verum: -6.5 kg Placebo: -4.3 kg	Verum: 90 % Placebo: 55 %	Verum: 56 dager (median) placebo: 119 dager (median)
Stoll, 2017 se 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 5.2.5	Sammenlignende sammensetninger 4 uker	Eksisterende produkt (PGA): -3,5 kg ny sammensetning (PGB): -3,7 kg		
Rondanelli, 2023 se 5.2.6	Sammenligning med placebo 3 måneder	Verum sammensetning 2020: -3,71 kg Placebo: -1,12 kg vektreduksjon 3 ganger høyere enn i placebogrupper	I verumgruppen er antall personer med vektreduksjon ≥ 5 % (14/58) signifikant høyere enn i placebogrupper (6/61).	
Sanhueza, 2018 se 5.3.1	IIT-observering 12 uker	Verum: -3 kg		
PMCF survey se 5.3.2	Bruksvarigheten varierer individuelt	L112 Extra (750 mg): Inntak for vektreduksjon: Vekttap hos 81 av 87 deltakere (93,2 %) ingen vekttap hos 6 av 87 deltakere L112 (500 mg): Inntak for vektreduksjon: Vekttap hos 83 av 91 deltakere (91,2 %) ingen vekttap hos 8 av 91 deltakere	L112 Extra (750 mg): Inntak for vektreduksjon: ≥5 % vektreduksjon hos 42 av 85 deltakere L112 (500 mg) Inntak for vektreduksjon: ≥5 % vektreduksjon hos 42 av 91 deltakere	

Tabell 3: Effekter oppnådd på kolesterolnivå i studier på effektiviteten til L112-PRODUKTSERIEN

Studie	Utvikling av kolesterolnivåer	
	Totalt kolesterol	LDL-kolesterol
Cornelli, 2017 se 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 se 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 5.2.5	Gruppe PGA (eksisterende produkt): 4 uker run-in (standardbehandling): 233→218 mg/dL (-6,4 %) 4 uker PGA + standardbehandling: 218→198 mg/dL (-9,2 %) Gruppe PGB (ny sammensetning): 4 uker run-in (standardbehandling): 225→213 mg/dL (-5,3 %) 4 uker PGB + standardbehandling: 213→194 mg/dL (-8,9 %)	Gruppe PGA (eksisterende produkt): 4 uker run-in (standardbehandling): 147→139 mg/dL (-5,4 %) 4 uker PGA + standardbehandling: 139→120 mg/dL (-13,7 %) Gruppe PGB (ny sammensetning): 4 uker run-in (standardbehandling): 145→136 mg/dL (-6,2 %) 4 uker PGB + standardbehandling: 136→117 mg/dL (-14,0 %)
Rondanelli, 2023 se 5.2.6	Verum sammensetning 2020: 201,75→198,52 mg/dL (-1,6 %) Placebo: 206,13→205,10 mg/dL (-0,5 %) (p=0,1294) Antall deltakere med en klinisk relevant reduksjon i total kolesterol med > 10 % er betydelig høyere i verumgruppen enn i placebogruppen (p = 0,0302)	Verum sammensetning 2020: 123,17→121,10 mg/dL (-1,7 %) Placebo: 126,39→127,00 mg/dL (+0,5 %) (p=0,1101)

Effektiviteten av L112-produktserien for vektreduksjon er påvist av de identifiserte og evaluerte kliniske dataene. Reduksjonen av kroppsvekten i retning av normal vekt er assosiert med forskjellige, andre positive effekter for helse, som forklares mer detaljert nedenfor:

Overvekt og fedme er risikofaktorer for forskjellige sykdommer. For eksempel økes risikoen for hjerte- og karsykdommer. Et vekttap på 5-10% senker det gjennomsnittlige blodtrykket og reduserer kardiovaskulær risiko med 25-40%. Med tanke på denne risikoen har den LDL-kolesterol senkende følgeeffekten en ekstra positiv effekt. Vektreduksjon gjennom L112-produktserien reduserer således risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer.

Vekttap og risikoreduksjon kardiovaskulære sykdommer:

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

Leddplager er et annet eksempel på den negative innflytelsen av overvekt og fedme på helse. Leddslitasje, målt ved degenerasjon av brus i kneet, utvikler seg betydelig saktere når vekten reduseres og symptomene forbedres. Et vekttap på 5 % forårsaket en forbedring på 18 % i WOMAC (Western Ontario og McMaster Universities Osteoarthritis Index) for artrose i knær og hofter. Forfatterne av en systematisk anmeldelse 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). En vektreduksjon gjennom L112-produktserien hjelper at leddene har mindre slitasje.

Vektaksept og risikoreduksjon leddsykdommer:

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 Samlet oppsummering av klinisk yteevne og sikkerhet

Tiltenkt formål som hevdes av L112 -produktserien:

Lipidbinder

- for vektreduksjon
- for vektkontroll

med LDL-kolesterolsenkende følgeeffekt

for målgruppen

Voksne med en Body-Mass-Index (BMI) på 25 og mer

for indikasjonen

For behandling av overvekt og fedme

er tydelig påvist av de identifiserte og evaluerte kliniske dataene (se tabell 2 og 3 for detaljer). Bruken av L112-produktserien fører til en tydelig påviselig, klinisk relevant nytte i vektreduksjon i denne pasientgruppen. Den oppnådde kliniske nytten er større enn den som vanligvis oppnås med reseptfrie legemidler. Dette skyldes et rent fysisk virkningsprinsipp for polyglukosamin. Denne effekten er uavhengig av de tableterende hjelpestoffene som brukes, slik at 2020-sammensetningen også kan kreve dette tiltenkte formålet og indikasjonen.

Risikoen forbundet med bruken av L112-produktserien er nesten helt ubetydelige og er begrenset til mulige milde, midlertidige bivirkninger på mage-tarmkanalen, som er sammenlignbare med dem for et fiberrikt kosthold (tall se tabell 1).

Denne gunstige risiko-nytte-profilen medfører at L112-produktserien kan brukes under basisterapien av overvekt og fedme.

5.5 Pågående og planlagte PMFC

For aktivt å bestemme sikkerhet og inntaksbetingelser av L112-produktserien under hverdagslige forhold, innhentes tilbakemeldinger fra brukerne via en online undersøkelse på nytt. I første halvdel av 2024 ble innsatser med en QR-kode, slik som i brukerundersøkelsen i 2020-2023, satt inn i foldeesker med forskjellige pakkestørrelser med 2020-sammensetningen. QR-kodene gir igjen tilgang til et online spørreskjema som anonymt samler inn data om bl.a. brukere, sikkerhet og inntaksbetingelser. Undersøkelsen vil bli evaluert når det kan antas at ingen ytterligere signifikant respons er å forvente. Rapporter om bivirkninger og sikkerhet evalueres regelmessig slik at passende tiltak kan iverksettes.

6. Terapeutiske alternativer

Fra anbefalingene fra medisinske fagforeninger og fagforbund om de nåværende behandlingsalternativene for behandling av overvekt og fedme kan det avledes at: Terapien for vektkontroll inkluderer to vesentlige faser: En fase for vektreduksjon og en fase for langsiktig stabilisering av kroppsvekt. Begge er viktige for langsiktig suksess med terapien.

Det finns to grunnleggende kategorier av behandling for overvekt og fedme:

- konservative, ikke-invasive behandlinger og
- invasive behandlinger.

Invasive behandlinger er bare et behandlingsalternativ for personer med fedme klasse III eller klasse II med signifikante sykdommer som skyldes fedme (Leitlinie 2014 DAG, Leitlinie NICE 2016).

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

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

Konservativ behandling for overvekt og fedme

Basisterapi

Den basisterapien for enhver behandling av overvekt og fedme består av kostholds-, bevegelses- og atferdsmodifikasjon.

Den konkrete suksessen til basisterapien avhenger veldig av hvilken type tiltak som er tatt. Bare svært få studier rapporterer en vektreduksjon i %, selv om retningslinjen understreker en prosentvis vektreduksjon for å oppnå en helsemessig nytte. En metaanalyse av veldig heterogene studier bestemte en reduksjon på 6% over en periode på 12 måneder med kostholdsråd. En større reduksjon er mulig med betydelig større begrensning av kaloriinntaket, for eksempel ved bruk av formeldietter: Med medisinsk tilsyn og bruk av formeldietter, oppnår 77% av deltakerne en vektreduksjon på mer enn 5 % i løpet av et år, og nesten halvparten mer enn 10 %. Vektreduksjoner på 16,1% og 9,7% ble oppnådd med henholdsvis sterke eller svært sterke kaloribegrensninger ved hjelp av måltiderstatningsprodukter. Omfanget av vektreduksjonen under den basisterapien avhenger sterkt av omfanget av begrensningene som deltakerne må akseptere.

Cochrane-metaanalyser viser at selv et redusert fettinntak uten ytterligere tiltak fører til litt lavere vekt, BMI, midjeomkrets og prosentvis kroppsfett, mens deltakerne ikke viste noen indikasjon på svekkelse av serumlipider, blodtrykk eller livskvalitet. Dette understreker viktigheten av å redusere fettinntaket i kostholdet i behandlingen av overvekt og fedme. Konseptet til L112-produktserien oppfatter dette som grunnleggende (å redusere inntaket av lipider fra maten), noe som forklarer den grunnleggende nytten av prosedyresettet.

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

Metaanalyse for basisterapien: 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 med en sterk begrensning av kaloriinntaket: Tsai et al. (2006). The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*, 14(8), 1283-1293.

Cochrane-metaanalyser:

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

Adjuvante behandlingsalternativer

Denne basisterapien kan ledsages av forskjellige andre konservative behandlinger, for eksempel spesielle ernærings terapier, ferdigprodukter, kosttilskudd, medisinsk utstyr eller medisiner legemidler. Basisterapien anbefales generelt for forebygging av fedme. Det skal bemerkes at generelt bare behandlinger skal brukes hvis effektivitet og sikkerhet er påvist i kliniske studier. På grunn av de begrensede kliniske dataene finnes ingen generelle anbefalinger fra fagforeninger for bruk av kosttilskudd og medisinsk utstyr. Hvis data om effektiviteten og sikkerheten til det medisinske utstyret er tilgjengelig for medisinske produkter, kan bruken av vektreduksjon hos overvektige eller personer med fedme være passende etter fagforeningens mening (Leitlinie 2014 der DAG).

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

Farmakologisk adjuvantterapi vs. L112-produktserie

Ved evaluering av de konservative tilnærmingene som er vurdert, blir de farmakologiske alternativene bare vurdert for overvektige eller pasienter med fedme og med relevante komorbiditeter som et tillegg til kostholdstiltak og fysisk bevegelse (Leitlinie 2014 der DAG). Blant de konservative tilnærmingene er den farmakologiske tilnærmingen den med potensielt høyeste risikoer på grunn av den farmakologiske effekten og de tilhørende bivirkningene. Av denne grunn er de fagforeningene enige om at denne tilnærmingen ikke er passende for overvektige personer uten fedmerelaterte sykdommer (Leitlinie 2014 der DAG). Denne anbefalingen ignoreres bare når sikkerhetsprofilen til en medikamentell terapi er veldig lav. For eksempel ble det aktive stoffet orlistat frigitt fra reseptbelagte krav i hele Europa i 2009 på grunn av sin gunstige sikkerhetsprofil og er nå tilgjengelig for overvektige og pasienter med fedme slik at den kan brukes som adjuvant terapi allerede under basisterapien.

Siden L112-produktserien ikke har noen farmakologisk effekt på grunn av den rent fysiske virkemåten og interaksjonen med pasientens kropp utelukkende begrenser seg til mage-tarmkanalen, unngås de systemimmanente ulemperne som en adjuvant farmakologisk terapi medfører.

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

7. Foreslått profil og brukeropplæring

L112-produktserien brukes av sluttbrukeren i hjemmeomgivelsen eller i hverdagen. L112-produktene er reseptfrie til salgs. De brukes uten involvering av medisinsk fagpersonell og ikke i en klinisk omgivelse. Bruksanvisningen inneholder all viktig informasjon for brukeren.

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 (Medizinprodukterecht-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. Endringsoversikt

Revisjonsnummer for sammendraget	Dato	Endringer	Validering av meldt organ
Versjon 01	09.06.2021	Opprettelse	<input checked="" type="radio"/> Ja Språk: tysk <input type="radio"/> Nei
Versjon 02	09.03.2022	Oppdatering av referanser til anvendte harmoniserte standard og CS, redaksjonell bearbeiding	<input type="radio"/> Ja Språk: tysk <input type="radio"/> Nei
Versjon 03	29.03.2023	Inkludering av endrede hjelpestoffer, utvidelse av kliniske bevis med hensyn til endrede hjelpestoffer, redaksjonell bearbeiding	<input checked="" type="radio"/> Ja Språk: tysk <input type="radio"/> Nei
Versjon 04	04.11.2024	Oppdatering, Oppdatering av klinisk dokumentasjon, redaksjonell bearbeiding Oppdatering av monografioppgivelser	<input checked="" type="radio"/> Ja Språk: tysk <input type="radio"/> Nei

Sammendraget om sikkerhet og klinisk ytelse for pasienter er listet opp nedenfor:

Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse av L112-produktserien

Revisjonsnummer: 04
Dato: 04.11.2024

Dette sammendraget av sikkerhet og klinisk ytelse er ment å gi offentlig tilgang til de viktigste aspektene av sikkerheten og kliniske ytelsen i L112-produktserien. Informasjonen nedenfor er beregnet på pasienter eller lekfolk. En mer detaljert sammendrag for spesialistgrupper finner du i den første delen av dette dokumentet.

Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse er ikke ment som råd for behandling av sykdommer og symptomer. Ta kontakt med legen eller apotekeren din for spørsmål om behandling av dine sykdommer og symptomer eller bruken av L112 -produktserien. Dette sammendraget erstatter heller ikke bruksanvisningen som du kan finne i hver foldeeske.

1. Produkt identifisering og generell informasjon

Produktets handelsnavn

Variantene til L112-produktserien kan markedsføres under følgende handelsnavn: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect

Navn og adresse til produsenten

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Tyskland

Grunnleggende UDI-DI

426010333L112T4

År det første sertifikatet (CE) for produktet ble utstedt

2001

2. Beregnet bruk av produktet

Tiltenkt formål

Produkter fra L112-produktserien er lipidbindere for vektreduksjon, for vektkontroll med LDL-kolesterolsenkende følgeeffekt.

Produktene i L112-produktserien reduserer fordøyeligheten av lipider gjennom fysisk binding og fører dermed til et redusert kaloriinntak. Dermed støtter de vektreduksjon, vedlikehold av vekt og senking av LDL-kolesterol.

Indikasjoner og målgruppe

For behandling av overvekt og fedme

Produkter i L112-produktserien er beregnet på voksne med en Body-Mass-Index (BMI) over 25 i kombinasjon med en kaloribegrenset diett.

Anbefalt inntak

2 tabletter 2 ganger daglig.

Ta tablettene utyggede sammen med mye lavkalorivæske (minst 250 ml) for å sikre transport til magen. Siden L112-produktserien er et fiberrikt preparat, sørg for at du drikker minst 2 liter væske om dagen.

For vektkontroll kan dosen reduseres til 2 tabletter daglig.

Kontraindikasjoner

Produkter i L112-produktserien bør ikke tas av:

- Personer med kjent allergi mot krepsdyr eller noen av ingrediensene
- Personer som er undervektige (BMI < 18,5 kg/m²)
- Gravide kvinner og under amming
- Personer med kronisk forstoppelse, tarmobstruksjon eller ved
- langtidsbruk av medisiner som reduserer tarmfunksjonen.

3. Beskrivelse av produktet

Produktbeskrivelse

L112-produktserien inkluderer bikonvekse tabletter med en vekt på 500 mg eller 750 mg. Den prosentuelle andelen ingredienser er den samme for begge størrelser. Det betyr at 750 mg tablett inneholder 50 % mer aktiv-fiber. Vi anbefaler den større varianten for personer over 75 kg.

Sammensetning:

Aktiv fiber polyglukosamin L112 (73%): Spesifikasjon L112 av β -1,4-polymer fra D-glukosamin og N-acetyl-d-glukosamin fra krepsdyrskall

Hjelpstoffer: Askorbinsyre, vinsyre, tabletteringshjelpstoffer (vegetabilsk magnesiumstearat, vegetabilsk cellulose, natriumsulfat, silika)

Disse tablettene pakkes i blisterpakninger. Blisterpakningene er plassert i et foldeeske sammen med bruksanvisningen.

Virkning

Hovedingrediensen i produktene i L112 -produktserien er den ufordøyelige aktive fiberen polyglukosamin L112. Den er av naturlig opprinnelse og kan på grunn av fettbindingskapasiteten binde store mengder lipider (fett, fettsyrer og kolesterol) i fordøyelseskanalen. Opptaket av fett via tarmveggen, som normalt skjer veldig effektivt i tynntarmen, finner sted betydelig redusert i nærvær av polyglukosamin L112. L112 påvirker hovedsakelig overvekt forårsaket av et fettri kosthold som fett kjøtt, pølser, smør, ost, potetgull,

nøtter, kaker eller is. Andre matkomponenter som sukker, karbohydrater, protein eller alkohol bindes ikke; disse kaloriene bør reduseres da de ellers er fullt tilgjengelige for kroppen.

4. Risikoen og advarsler

Risikoen og uønskede virkninger

Kontakt legen eller apotekeren din hvis du tror at du vil merke bivirkninger som er assosiert med bruk av medisinsk utstyr fra L112-produktserien eller hvis du er bekymret for mulige risikoer. Denne rapporten kan og bør ikke erstatte råd fra legen eller apotekeren din.

Bivirkninger

For å registrere hyppigheten av bivirkninger blir alle rapporter om bivirkninger fra pasienter eller helsepersonell registrert og sammenlignet med antall pakker som selges i samme periode. Bivirkninger rapporteres som „veldig sjeldne“ hvis ikke mer enn en rapport mottas for hver 10.000 solgte pakning.

Inntak av produkter i L112-produktserien kan midlertidig endre konsistensen på avføringen. I svært sjeldne tilfeller har fordøyelsesproblemer (forstoppelse, flatulens, oppblåsthet) blitt rapportert, hovedsakelig med utilstrekkelig væskeinntak. Hyppigheten er mindre enn 1: 10 000 per solgt pakke.

Allergiske reaksjoner på en av ingrediensene eller i tilfelle eksisterende allergi mot husstøvmidd er mulig i svært sjeldne tilfeller (symptomer kan omfatte: hudutslett, hevelse, kløe, kvalme, oppkast, diaré). Hyppigheten er mindre enn 1: 10 000 per solgt pakke.

Hvis det oppstår bivirkninger eller interaksjoner, anbefales det å seponere produkter i L112-produktserien og oppsøke lege eller apotek om nødvendig. Hvis du merker en alvorlig forverring av helsen din i forbindelse med bruk produkter i L112-produktserien, vennligst rapporter dette til produsenten Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg og ansvarlig myndighet.

Interaksjoner:

På grunn av den fettbindende kapasiteten til produkter i L112-produktserien, kan det ved siden av kostholdsfett også bindes fettløselige aktive farmasøytiske ingredienser (som f.eks. antiepileptika, blodfortynnende midler, hormonpreparater, p-piller) eller fettløselige vitaminer (A, D, E, K). Tilgjengeligheten av fettløselige (lipofile) aktive ingredienser kan reduseres. I dette tilfellet anbefales det å vente i minst fire timer før du tar L112-produkter.

Det anbefales ikke å ta L112-produktserien sammen med vitaminrike måltider (f.eks. salat, grønnsaker) med høykvalitetsoljer eller omega-3-fettsyrer (laks osv.), da fettløselige vitaminer og essensielle fettsyrer kan bindes delvis.

Advarsler og forsiktighetstiltak

Advarsles

I følgende tilfeller bør produkter i L112-produktserien kun tas etter konsultasjon med legen:

- Ved langvarig legemiddelinntak,
- Ved alvorlige gastrointestinale sykdommer og etter operasjoner i mage-tarmkanalen,
- For personer over 80 år

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Som inneholder fibre av animalsk opprinnelse.

Forsiktighetstiltak:

Ta tablettene utyggede sammen med mye lavkalorivæske (minst 250 ml) for å sikre transport til magen. Siden L112-produktserien er et fiberrikt preparat, sørg for at du drikker minst 2 liter væske om dagen. For å sikre behovet for essensielle fettsyrer og fettløselige vitaminer (A, D, E og K), anbefaler vi å ta produkter i L112-produktserien kun med 2 av 3 hovedmåltider. For å gjøre dette, bør minst ett måltid med høykvalitetsoljer inntas hver dag, som forsyner organismen med fettløselige vitaminer og essensielle fettsyrer.

Ytterligere relevante sikkerhetsaspekter

Så langt var det et tilfelle av en FSCA (Field Safety Corrective Action = korrigerende sikkerhetstiltak): Dato: 07.08.2008

BfArM-sak-nr.: 2977/08; NCA Report Nummer: DE-BfArM-2008-09-22-119 Tilbakekalling på grunn av mikrobiell forurensning som overskrider grenseverdien.

Batchen som ble berørt ble fullstendig kalt tilbake og ødelagt, en årsaksanalyse ble utført. Utvidede og ytterligere tiltak for å sikre mikrobiologisk ufarlighet ble implementert gjennom den komplette produksjonsprosessen. Det ble implemenert ytterligere tester i produksjonsprosessen.

5. Kliniske data som bevis på sikkerhet og yteevne

Kliniske studier med L112-produktserien

Effektiviteten av tablettene i L112-produktserien ble undersøkt i flere kliniske studier. Undersøkelsene ble kontrollert som betyr at det finns en sammenligningsgruppe og dens deltakere får den samme behandlingen bortsett fra det undersøkte produktet. I tillegg var de dobbeltblinde som betyr at verken deltakeren eller etterforskeren visste hvem som mottok det medisinske utstyret og hvem som mottok et komparatorprodukt. I de fleste tilfeller består komparatorproduktet av falsk medisinsk utstyr uten aktive ingredienser (placebo). Denne tildelingen til gruppene ble også randomisert, dvs. gjort tilfeldig.

Langtidsstudier over 12 måneder

I en langtidsstudie over 12 måneder, fikk 50 deltakere L112 (2 x 2 tabletter daglig) og 50 deltakere fikk placebo. Alle de 100 deltakerne ble bedt om å redusere kaloriinntaket og bevege seg mer. Disse atferdsendringene ble vurdert hver tredje måned. 49 deltakere fra L112-gruppen fullførte studien, 48 fra placebogrupperen, tre deltakere (1 fra L112-gruppen og 2 fra placebogrupperen) avsluttet studien. I løpet av et år mistet pasientene med L112 i gjennomsnitt mer enn 12 kg (12,7 %). I placebogrupperen var det bare 8 kg (8,4 %). Midjeomkretsen ble redusert med ca. 13 cm med L112 og med 10,2 cm i placebogrupperen. Disse forskjellene var statistisk signifikante. I begge grupper ble den største endringen oppnådd de første 6 månedene. I tillegg utviklet seg visse blodverdier, som regnes som risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer, betydelig bedre med L112 enn i kontrollgruppen. LDL-kolesterol, som blir sett på som en kritisk risikofaktor, falt med 12,9% i denne studien med L112, sammenlignet med bare 5,3% i placebogrupperen.

Denne høykvalitets kliniske langtidsstudien viser at bruken av L112-produktserien fører til en statistisk signifikant og klinisk relevant vektreduksjon hvis den brukes som beskrevet i bruksanvisningen. Kravene til den kliniske nytten ble oppfylt: Andelen deltakere som oppnådde en vektreduksjon på 5% var betydelig høyere i L112-gruppen enn i placebogrupperen. Målet med 5 % vektreduksjon ble oppnådd tidligere av flere deltakere med L112 enn med placebo: Etter 3 måneder hadde 55% av deltakerne med L112 og 17% av deltakerne med placebo oppnådd en reduksjon på 5%. Etter 6 måneder hadde nesten alle nådd 5 %-grensen med L112 (98 %), sammenlignet med 67 % i placebogrupperen. Bruken av L112-produktserien førte til et signifikant høyere vekttap i L112-gruppen på slutten av studien.

Dette arbeidet ble publisert: 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

Langtidsstudier over 25 uker

107 deltakere ble undersøkt for denne studien. Alle deltakerne ble bedt om å spise kalorifattigere og bevege seg mer. Deltakerne i L112-gruppen mistet signifikant 1,8 kg mer vekt enn de i kontrollgruppen. Vektreduksjonen var $5,8 \pm 4,09$ kg i L112-gruppen og $4,0 \pm 2,94$ kg i placebogrupperen. Etter 25 uker var flere deltakere i L112-gruppen i stand til å redusere kroppsvekten med 5 % (64,1 %) enn i placebogrupperen (42,6 %).

Denne høykvalitets kliniske studien med en periode på 25 uker beviser at bruk av L112-produktserier fører til en statistisk signifikant og klinisk relevant vektreduksjon hvis den brukes som beskrevet i bruksanvisningen. Tilleggsnyttene som ble oppnådd med bruken av L112-produktserien fører til en tydelig gjenkjennelig overlegenhet når det oppnås 5 % vekttap.

Dette beviser den kliniske nytten med bruken av L112-produktserien i tillegg til basisterapien.

Dette arbeidet ble publisert: 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.

Sammenligning med orlistat (60 mg)

Orlistat er et legemiddel for behandling av fedme. Det reduserer opptaket av fett og dermed opptaket av energi fra tarmen ved å hemme fettproduserende enzymer.

I denne studien fikk de 64 deltakerne enten L112 (2 x 2 tabletter) eller i kontrollgruppen, legemidlet orlistat som er reseptfritt til sagls i en dosering på 60 mg. Deltakerne ble behandlet i 12 uker. Alle deltakerne i denne kliniske studien ble også bedt om å spise færre kalorier og bevege seg mer. 64 deltakere ble undersøkt i to forskjellige studiesentre i Tyskland og Italia. Forskjellen i vektreduksjon var statistisk signifikant: I L112-gruppen mistet deltakerne $6,7 \pm 3,14$ kg, i orlistatgruppen $4,8 \pm 3,14$ kg. Antall deltakere som var i stand til å redusere vekten med 5 % var litt høyere i L112-gruppen (70 %) enn i orlistatgruppen (55 %). Men disse forskjellene var imidlertid ikke statistisk signifikante.

Dette arbeidet ble publisert: 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 sammen med formeldiett

120 overvektige eller deltakere med fedme deltok i denne studien. Studien varte i 12 uker. Som en grunnleggende endring i kostholdet tok alle pasienter en måltiderstatning (proteinrik formeldiett) en gang om dagen. Utover det tok deltakerne enten 1 x 2 tabletter L112 eller placebo. Begge gruppene oppnådde et betydelig vekttap. I L112-gruppen mistet deltakerne $-5,5 \pm 3,8$ kg, i placebogruppen $-4,7 \pm 3,9$ kg. Vekttapet i L112-gruppen var $0,74$ kg høyere enn i placebogruppen. Men disse forskjellene var imidlertid ikke statistisk signifikante. Å gi L112-produktserien i tillegg var mer effektiv for å redusere blodsukkeret og blodlipidnivået enn formeldietten alene: HbA1c (en verdi som registrerer glukosebelastningen over en lengre periode), total kolesterol, LDL-kolesterol og blodlipider (TAG) ble redusert betydelig mer i L112-gruppen.

Dette arbeidet ble publisert: 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 av L112-tabletter med forskjellige tablethjelpstoffer

I denne undersøkelsen deltok 45 overvektige forsøkspersoner, 34 menn og 11 kvinner. I en innledende periode på 4 uker fulgte alle forsøkspersoner et livsstilsendingsprogram med en reduksjon i kalori- og saltinntak fra mat og økt trening (standardstyring).

Umiddelbart etter denne innledende perioden fulgte en andre periode på 4 uker der forsøkspersonene fortsatte standardstyringen og ble i tillegg randomisert til å motta enten det eksisterende produktet (PGA) eller produktet med den nye hjelpestoffformuleringen (PGB). Tablettene ble gitt i samme dosering på 4 tabletter 750 mg hver (2 x 2) før hovedmåltidene.

Allerede i løpet av de første 4 ukene falt kroppsvekten i begge grupper med omtrent 1,6 kg. I det følgende fire ukers prosedyresettet viste begge gruppene en ytterligere, statistisk signifikant reduksjon på 3,5 kg (PGA) til 3,7 kg (PGB). Andre målinger som midjeomkrets, fettmasse og visse blodverdier, som anses som en risiko for hjerte- og karsykdommer, reduserte seg også betydelig i begge grupper. Det ble ikke rapportert noen bivirkninger eller avføringsendringer, bortsett fra svært få tilfeller av midlertidig oppblåst mage som var klinisk irrelevante.

Denne undersøkelsen viser at de to formuleringene kan betraktes som likeverdige. Studieperioden på fire uker var imidlertid for kort til å trekke generelle konklusjoner om effekt, og forsøkspersonene var bare delvis typiske brukere.

Tre måneders studie med ny tablethjelpstoffer

I denne studien deltok 150 pasienter med overvekt eller overvekt eller fedme i et italiensk studiesenter. Alle deltakerne fikk individuelle råd om kostholds- og livsstilsendringer. Pasienter fikk enten 2 x 2 750 mg tabletter med L112-produktserien med nye tablethjelpstoffer eller 2 x 2 tabletter placebo i en periode på 90 dager. Av de 150 pasientene fullførte 119 (58 i L112-gruppen, 61 i placebogruppen) studien. Pasienter som hadde en Covid-19-infeksjon ble utelukket fra studien.

Til tross for disse begrensningene, oppnådde pasienter med L112 et betydelig høyere vekttap enn de i placebogruppen: pasienter som hadde tatt L112 i 3 måneder mistet i gjennomsnitt 3,71 kg, pasienter med placebo bare 1,12 kg. Toleransen for begge behandlingene var lik, uten bivirkninger i placebogruppen og ett tilfelle av fekalitter i L112-gruppen. Ingen endringer ble observert i de fettløselige vitaminene (A, E, D3 og K1) som et resultat av å ta L112.

Totalt sett mistet pasienter med sammenlignbare livsstilsendringer minst tre ganger så mye vekt med L112 som pasienter som tok placebo. Dette er en merkbar forbedring for det ganske korte prosedyresettet.

Dette arbeidet ble publisert: 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 fra brukerundersøkelsen 2020–2023

For aktivt å bestemme sikkerhet og inntaksbetingelser av L112-produktserien under hverdagslige forhold, ble tilbakemeldinger fra brukerne innhentet via en online undersøkelse. For dette formålet ble innsatser med QR-koder plassert i foldeesker med forskjellige pakkestørrelser. QR-kodene gir tilgang til et online spørreskjema som anonymt samler inn data om bl.a. brukere, sikkerhet og inntaksbetingelser.

Dataene fra pasientundersøkelsen har avslutningsvis vært tilgjengelige siden slutten av 2023. Selv om dette bare er data fra en brukerundersøkelse, er resultatene om ytelse innenfor området for verdiene som er påvist i kliniske studier. Det kan derfor antas at resultatene som ble oppnådd i kliniske studier også kan oppnås under hverdagslige forhold. Hyppigheten av de rapporterte bivirkningene viser at nytte-risiko-forholdet fortsatt er gunstig.

Pågående observasjoner etter distribusjonen

For aktivt å bestemme sikkerhet og inntaksbetingelser av L112-produktserien under hverdagslige forhold, innhentes tilbakemeldinger fra brukerne via en online undersøkelse på nytt. I første halvdel av 2024 ble innsatser med en QR-kode satt inn i foldeesker med forskjellige pakkestørrelser med 2020-sammensetningen. Som med brukerundersøkelsen i 2020 gir QR-kodene tilgang til et online spørreskjema som anonymt samler inn data om bl.a. brukere, sikkerhet og bruksbetingelser.

Rapporter om bivirkninger og sikkerhet evalueres regelmessig slik at passende tiltak kan iverksettes.

Samlet oppsummering av klinisk yteevne og sikkerhet

Tiltenkt formål som hevdes av L112 -produktserien:

Lipidbinder

- for vektreduksjon
- for vektkontroll

med LDL-kolesterolsenkende følgeeffekt

for målgruppen

Voksne med en Body-Mass-Index (BMI) på 25 og mer

for indikasjonen

For behandling av overvekt og fedme

er betydelig påvist av de identifiserte og evaluerte kliniske dataene. Bruken av L112-produktserien fører til en tydelig påviselig, klinisk relevant nytte i vektreduksjon i denne pasientgruppen. Den oppnådde kliniske nytten er større enn den som vanligvis oppnås med reseptfrie legemidler. Dette skyldes et rent fysisk virkningsprinsipp for polyglukosamin. Denne effekten er uavhengig av de tableterende hjelpestoffene som brukes, slik at 2020-sammensetningen også kan kreve dette tiltenkte formålet og indikasjonen.

Risikoen forbundet med bruken av L112-produktserien er nesten helt ubetydelige og er begrenset til mulige milde, midlertidige bivirkninger på mage-tarmkanalen, som er sammenlignbare med dem for et fiberrikt kosthold.

Denne gunstige risiko-nytte-profilen medfører at L112-produktserien kan brukes under basisterapien av overvekt og fedme.

6. Terapeutiske alternativer

Vennligst diskuter alternative behandlinger med en lege eller fapoteker som kan vurdere din personlige situasjon.

Behandlingen for vektkontroll inkluderer to vesentlige faser: En fase for vekttap og en fase for langsiktig stabilisering av kroppsvekt. Begge er viktige for langsiktig suksess med terapien.

For terapien med overvekt og fedme finnes det to grunnleggende behandlingsgrupper:

- konservative behandlinger og
- invasive behandlinger.

Invasive behandlinger (endoskopiske prosedyrer som gastriske ballonger eller operasjoner for å behandle overvekt) anbefales bare av retningslinjene fra det tyske fedmeforeningen for mennesker med overvekt av klasse III (BMI ≥ 40 kg/m²) eller klasse II overvekt (BMI 35.0 - 39.9 kg/m²) med store overvektrelaterte sykdommer.

Konservativ behandling for overvekt og fedme basisterapi

Basisterapien av enhver behandling for overvekt og fedme består av endringer i kosthold, bevegelse og atferd. Hvor mye vekt som kan mistes gjennom basisterapien, avhenger veldig av de nøyaktige tiltakene som tas. Retningslinjen ser en helsegevinst i vekttap på mer enn 5 % av den opprinnelige vekten hos personer med en BMI på opptil 35 kg/m².

Kostholdsrådgivning resulterer i en gjennomsnittlig vektreduksjon på 6 % på 12 måneder. Dette ble vist med en studie som analyserte forskjellige, veldig ulike studier sammen (metaanalyse).

Ved å bruke formeldietter kan mengden kalorier som konsumeres være betydelig mer begrenset. Formel dietter består vanligvis av ferdige drinker eller matpulver som skal blandes med væsker. De erstatter enkelte måltider helt eller delvis. Med bruk av formeldietter under medisinsk tilsyn, oppnådde 77 % av deltakerne en vektreduksjon på mer enn 5 % i løpet av ett år, og nesten halvparten av deltakerne oppnådde en vektreduksjon på mer enn 10 %. I en annen studie forårsaket en svært sterk begrensning av kaloriinntaket på grunn av formeldietter en vektreduksjon med 16,1 %, en sterk begrensning av en reduksjon på 9,7 %.

Hvor mye vekt en person mister under basisterapien avhenger sterkt av omfanget av begrensningene som deltakerne må akseptere.

Forskning som oppsummerer forskjellige studier viser at et redusert fettinntak uten ytterligere tiltak allerede fører til litt lavere vekt, BMI, midjeomkrets og prosentvis kroppsfett. Dette understreker viktigheten av å redusere fetttilførselen via kostholdet i behandlingen av overvekt og fedme. Det er nøyaktig her L112-produktserien kommer inn.

Støttende behandlingsalternativer

Denne basisterapien kan ledsages av forskjellige andre konservative behandlinger, for eksempel spesielle ernæringsterapier, ferdigprodukter, kosttilskudd, medisinsk utstyr eller medisiner/legemidler. Basisterapien anbefales generelt for forebygging av fedme. Det skal være oppmerksom på at generelt bare behandlinger skal brukes hvis effektivitet og sikkerhet er påvist i kliniske studier. For bruk av kosttilskudd og medisinsk utstyr finnes det ingen generelle anbefalinger fra fagforeninger (f.eks. DAG Deutsche Adipositas Gesellschaft). Hvis data om effektiviteten og sikkerheten til det medisinske utstyret er tilgjengelig for det medisinske utstyret, kan bruken av vektreduksjon hos overvektige eller mennesker med fedme være passende etter fagforeningens mening.

Støttende terapi med legemidler

DAG-retningslinjen bare vurderer behandling med legemidler for pasienter med fedme (BMI \geq 30 kg/m²) eller overvektige pasienter (BMI \geq 25 kg/m²) med relevante sykdommer, som opptrer samtidig, som et supplement til kostholdstiltak og fysisk bevegelse.

Blant de konservative tilnærmingene er tilnærmingen med bruk av legemidler den med potensielt høyeste risikoer på grunn av den farmakologiske effekten og de tilhørende bivirkningene. Derfor er denne tilnærmingen for overvektige mennesker uten fedmeavhengige sykdommer ikke fornuftig i henhold til den enstemmige oppfatningen fra fagforeningen (Leitlinie 2014 der DAG). Denne anbefalingen ignoreres bare når sikkerhetsprofilen til en medikamentell terapi er veldig lav. For eksempel ble det aktive stoffet orlistat frigitt fra reseptbelagte krav i hele Europa i 2009 på grunn av sin gunstige sikkerhetsprofil og er nå tilgjengelig for overvektige og pasienter med fedme slik at den kan brukes som adjuvant terapi allerede under basisterapien.

Siden L112-produktserien ikke har en farmakologisk effekt på grunn av den rent fysiske virkemåten og interaksjonen med pasientens kropp som er utelukkende begrenset til mage-tarmkanalen, unngås ulempene med en støttende legemiddelterapi.

7. Foreslått profil og brukeropplæring

L112-produktene brukes av sluttbrukeren i hjemmeomgivelsen eller i hverdagen. L112-produktene er reseptfrie til salgs. De brukes uten involvering av medisinsk fagpersonell og ikke i en klinisk omgivelse. Bruksanvisningen inneholder all viktig informasjon for brukeren.