

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda för L112-produktserien

Referensnummer för SSCP från tillverkare: L112_311_V4

1. Produktidentifiering och allmän information

1.1. Produktens handelsnamn

Varianter i L112-produktserien kan marknadsföras under följande handelsnamn:
formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect

1.2 Tillverkarens namn och adress

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Tyskland

1.3 Tillverkare singelregistreringsnummer SRN

DE-MF-000006199

1.4 Basis UDI-DI

426010333L112T4

1.5 Medicinteknisk nomenklatur Beskrivning

CND-kod: G030699 Enheter för icke-kirurgisk behandling av fetma – Övriga

1.6 Produktklass

Klass III

1.7 År då det första certifikatet (CE) utfärdades för produkten

2001

1.8 Auktoriserat ombud

Ej tillämpligt

1.9 Anmält organ

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

2. Avsedd användning av produkten

2.1 Avsett ändamål

Produkter i L112-produktserien är lipidbindare för viktninskning och viktkontroll med en åtföljande effekt av att sänka LDL-kolesterol.

Produkter i L112-produktserien minskar smältbarheten av lipider genom fysisk bindning och leder därmed till minskat kaloriintag. Som ett resultat stöder de viktninskningen, upprätthållandet av viktninskningen och sänkning av LDL-kolesterol.

2.2 Indikationer och målgrupp

För behandling av övervikt och fetma

Produkter i L112-produktserien är avsedda för vuxna med ett kroppsmasseindex (BMI) över 25 i kombination med en kalorislåg kost.

Rekommenderat intag:

2 tabletter två gånger om dagen.

Svälj tabletterna hela med mycket vätska med lågt kaloriinnehåll (minst 250 ml) för att säkerställa transporten till magsäcken. Eftersom det hos L112-produktserien handlar om ett fiberrikt preparat, se till att du dricker tillräckligt med vätska på minst 2 liter dagligen. För viktkontroll kan dosen minskas till 2 tabletter dagligen.

2.3 Kontraindikationer

Produkter i L112-produktserien bör inte tas av:

- Personer med känd allergi mot kräftdjur eller någon av ingredienserna
- Personer som är underviktiga (BMI < 18,5 kg/m²)
- Gravida eller ammande kvinnor
- Personer med kronisk förstoppning, tarmobstruktion etc. och
- personer med långvarig användning av mediciner som minskar tarmaktiviteten.

3. Beskrivning av produkten

3.1 Produktbeskrivning

L112-produktserien inkluderar bikonvexa tabletter som väger 500 mg eller 750 mg. Procentandelen ingredienser är densamma för båda storlekarna. Det betyder att tablettens på 750 mg innehåller 50 % mer aktiv fiber. Vi rekommenderar den större versionen för personer över 75 kg.

Sammansättning:

Aktiv kostfiber polyglukosamin L112 (73 %): Specifikation L112 av β -1,4-polymer från Dglukosamin och N-acetyl-d-glukosamin från kräftdjurs skal

Hjälpämne: Askorbinsyra, vinsyra, tableteringshjälpämnen (vegetabiliskt magnesiumstearat, vegetabilisk cellulosa, natriumsulfat, kiseldioxid)

Dessa tabletter är förpackade i blisterförpackningar. Blisterförpackningarna ligger i en vinklåda tillsammans med bruksanvisningen.

Huvudingrediensen i produkterna i L112-produktserien är den osmältbara aktiva kostfibern polyglukosamin L112. Det har naturligt ursprung och kan, på grund av sin höga fettbindande kapacitet, binda stora mängder lipider (fetter, fettsyror och kolesterol) i magtarmkanalen. Absorptionen av fetter över tarmväggen, som normalt är mycket effektiv i tunntarmen, reduceras avsevärt i närvaro av polyglukosamin L112. L112 påverkar främst övervikt, som orsakas av kost med hög fetthalt såsom fettrikt kött, korv, smör, ost, chips, nötter, kakor eller glass. Andra livsmedelskomponenter som socker, kolhydrater, protein eller alkohol är inte bundna; Dessa kalorier bör minskas, annars kommer de att vara fullt tillgängliga för kroppen.

Vid vitaminrika måltider (sallad/grönsaker) med högkvalitativa oljor eller omega-3-fettsyror (lax, etc.) rekommenderas inte intag av L112-produkter, eftersom de fettlösliga vitaminerna och essentiella fettsyror delvis kan bindas.

3.2 Hänvisning till tidigare varianter

Medicintekniska produkten L112-produktserie lanserades år 2001 som CE-märkt medicinteknisk produkt av företaget Biomedica Pharma-Produkte GmbH efter avslutat bedömning av överensstämmelse genom anmält organ mdc medical device certification GmbH (CE 0483). Sedan dess har den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av de effektivitetsrelevanta komponenterna polyglukosamin L112, askorbinsyra och vinsyra inte förändrats.

2003 omklassificerades produkten och ett förfarande för bedömning av överensstämmelse för Klass III-produkten slutfördes.

Sedan 2005 är tillverkaren Certmedica International GmbH.

Vid omställningen av tillverkningsprocessen till direktkomprimeringsmetoden år 2012 övergavs endast användningen av granuleringshjälpmedel, medan tablettens formulering förblev oförändrad.

Under 2017 utökades produktserien till att omfatta en tablett med en totalvikt på 750 mg, vars relativa sammansättning är identisk med den för den bikonvexa 500 mg-tabletten.

Ett förfarande för bedömning av överensstämmelse enligt förordning (EU) 2017/745 slutfördes framgångsrikt i oktober 2021 med avseende på den tekniska dokumentationen och i februari 2022 med avseende på kvalitetsstyrning för de två versionerna (bikonvex 500 mg tablett; bikonvex 750 mg tablett).

Sedan maj 2023 har en något anpassad hjälpämnesformulering som bedömts vara likvärdig använts för båda tablettstorlekarna. Kroskarmellosnatrium och povidon används nu inte längre. Kompositionen specificerad under 3.1 motsvarar denna anpassade formulering.

L112-produktserien marknadsförs i olika versioner (förpackningsstorlekar, nationella språk, handelsnamn, mängd aktiv ingrediens). Certmedica GmbH:s försäljningsaktiviteter fokuserar på Tyskland och Österrike. Dessutom har lokala distributörer i 44 länder försetts med produkter under de senaste 20 åren.

Sedan 2001 har varianter av L112-produktserien sålts miljontals gånger och har visat sig vara säkra och effektiva.

3.3 Beskrivning av de tillbehör som produkten är avsedd att användas med

Medicintekniska produkter från L112-produktserien används utan extra tillbehör.

3.4 Beskrivning av andra produkter eller enheter som produkten ska användas i kombination med

Medicintekniska produkter i L112-produktserien används inte i kombination med andra produkter eller enheter.

4. Risker och varningar

4.1 Risker och oönskade effekter

Biverkningar

Intag av produkter i L112-produktserien kan orsaka en tillfällig förändring i avföringskonsistensen. I mycket sällsynta fall har matsmältningsproblem (förstoppning, gaser i magen, mättnadskänsla) rapporterats, främst på grund av otillräckligt vätskeintag. Biverkningar på verkningsstället – magtarmkanalen – förekommer i enstaka fall med ett lindrigt förlopp. Frekvensen är mindre än 1:10 000 per sålt paket.

Allergiska reaktioner mot en av ingredienserna, eller vid en befintlig allergi mot husdammskvalster, kan i mycket sällsynta fall förekomma (symtom kan inkludera: Hudutslag, svullnader, klåda, illamående, kräkningar, diarré).

Biverkningar med symtom på en allergisk reaktion förekommer i enstaka fall med ett lindrigt förlopp. Frekvensen är mindre än 1:10 000 per sålt paket.

För L112-produktserien har ingen allvarig allergisk reaktion rapporterats från marknadshistoriken hittills, och undersökningar inom ramen för riskhantering har inte funnit några samband mellan anafylaktisk chock och oralt intag av kitosan.

Teoretiskt är dock en sådan reaktion tänkbar hos personer som är allergiska mot krästdjur. Därför är L112-produktserien kontraindicerad för personer med känd överkänslighet eller allergiska reaktioner mot krästdjur eller någon av de andra ingredienserna i produkten.

De vanligaste biverkningarna är milda och tillfälliga gastrointestinala besvär samt intoleransreaktioner.

Följande tabell visar frekvensen av rapporterade biverkningar i förhållande till de förpackningar som släppts ut på marknaden.

Tabell 1 Biverkningar som uppstått i samband med L112-produkter

IMDRF-Code	Certmedica: Acceptable limit	Reporting Day + preceding 12 months (N) 2023	N – 12 months (N2) 2022	N2 – 12 months (N3) 2021	N3 – 12 months (N4) 2020
E10 (gastrointestinala besvär)	<0,02 %	0,0027 %	0,0045 %	0,0034 %	0,0032 %
E04 (Allergisk reaktion)	<0,02 %	0,0006 %	0,0011 %	0,0012 %	0,0012 %
E23 (Allmän hälsa)	<0,02 %	0,0008 %	0,0004 %	0,0008 %	0,0014 %
E24 (Annat)	<0,02 %	0,0006 %	0 %	0,0001 %	0 %
A02 (Tekniskt fel)	<0,02 %	0,0004 %	0,0013 %	0,0004 %	0,0005 %

*IMDRF = International Medical Device Regulators Forum publicerar koder för kliniska tecken, symtom och tillstånd för att kategorisera händelser vid medicintekniska produkter

De rapporterade biverkningarna är sällsynta individuella fall. Det finns ingen uppenbar ackumulering eller trend. De rapporterade biverkningarna var milda och reversibla.

Interaktioner:

På grund av fettbindningsförmågan hos produkter i L112-produktserien kan, förutom kostfetter, (fettlösliga) farmaceutiska ingredienser (såsom antiepileptika, blodförtunnande medel, hormonpreparat, p-piller) eller fettlösliga vitaminer (A, D, E, K) bindas. Tillgången på fettlösliga (lipofila) aktiva substanser kan minska. I detta fall rekommenderar vi att du håller en tidsintervall på minst fyra timmar mellan intag av L112-produkter.

Att ta L112-produktserien rekommenderas inte till vitaminrika måltider (t.ex. sallad, grönsaker) med högkvalitativa oljor eller omega-3-fettsyror (lax, etc.), eftersom fettlösliga vitaminer och essentiella fettsyror delvis kan binda .

Det finns inga bevis för interaktioner mellan L112-produkter och läkemedel. Två kliniska studier med L112-produktserien för att utvärdera denna egenskap hos flera kliniskt relevanta substanser visade inga tecken på någon relevant risk. För att minimera risken för sådana interaktioner rekommenderas dock att du lämnar minst fyra timmar mellan användning av L112-produktserien och intag av andra läkemedel.

Om biverkningar eller interaktioner uppstår rekommenderar vi att du avbryter behandlingen med L112-produktserien och kontaktar läkare eller apotekspersonal vid behov. Om du märker en allvarlig försämring av din hälsa i samband med att du använder L112-produktserien ska detta rapporteras till tillverkaren Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg och ansvarig myndighet.

4.2 Varningar och försiktighetsåtgärder

Varningsmeddelanden:

Produkter i L112-produktserien ska endast intas efter att ha konsulterat en läkare i följande fall:

- långvarigt medicinerings
- allvarliga gastrointestinala sjukdomar och efter operationer i mag-tarmkanalen
- Mycket gamla människor (över 80 år)

Förvara utom räckhåll för barn. Med kostfiber av animaliskt ursprung.

Försiktighetsåtgärder:

Svälj tabletterna hela med mycket vätska med lågt kaloriinnehåll (minst 250 ml) för att säkerställa transporten till magsäcken. Eftersom det hos L112-produktserien handlar om ett fiberrikt preparat måste du dricka minst 2 liter vätska dagligen.

För att säkerställa behovet av essentiella fettsyror och fettlösliga vitaminer (A, D, E och K) rekommenderar vi att du endast intar produkter i L112-produktserien endast vid 2 av 3 huvudmåltider. Utöver det bör minst en måltid om dagen innehålla högkvalitativa oljor, från vilka kroppen får fettlösliga vitaminer och essentiella fettsyror.

Risken för att L112-produktserien kan störa absorptionen av fettlösliga vitaminer (A, D, E och K) kan anses vara låg. Patienter kan dock rekommenderas att använda ett multivitamin för att säkerställa tillräckligt vitaminintag. Detta är vanligt med jämförelsepreparat som också påverkar lipidabsorptionen.

4.3 Ytterligare relevanta säkerhetsaspekter, inklusive en sammanfattning av alla åtgärder (FSCA inklusive FSN)

FSCA:

2008-08-07

BfArM-fall-nr.: 2977/08; NCA-rapportnummer: DE-BfArM-2008-09-22-119 Återkallelse på grund av gränsöverskridande mikrobiell kontaminering

De drabbade partierna återkallades helt från marknaden och förstördes, och en grundorsaksanalys genomfördes. Utökade och ytterligare åtgärder för att säkerställa mikrobiologisk säkerhet genom hela tillverkningsprocessen har implementerats. Ytterligare prövningar i tillverkningsprocessen har genomförts.

FSN:

inga

5. Sammanfattning av klinisk utvärdering efter utsläppandet på marknaden

5.1 Sammanfattning av kliniska data för en likvärdig produkt

Data från andra produkter användes inte för att fastställa prestanda.

5.2 Sammanfattning av kliniska data från genomförda prövningar

5.2.1 Studie av Cornelli et al. 2017

Beskrivning av studien

Cornelli et al. beskrev en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad långtidsstudie på 100 deltagare av båda könen med ett kroppsmasseindex (i kg/m²) >30 till <35 (Cornelli et al. 2017). En grupp på 50 deltagare behandlades under 1 år med den medicintekniska produkten L112, med en doseringsregim på 2 x 2 tabletter före de 2 huvudmåltiderna per dag. En jämförelsegrupp fick ett placebo med ett jämförbart doseringsschema. Deltagarna instruerades att minska sitt kaloriintag med 10 % och öka den fysiska aktivitetsnivån med 9 metaboliska ekvivalenta arbetstimmar/vecka. Efterlevnaden av kosten kontrollerades var tredje månad med hjälp av ett veckovisa frågeformulär [Bedömning av dietary intake (FIA) baserat på 25 olika matportioner]. Kroppsvikt (BW), midjeomkrets (WC), blodtryck (BP), glukos, lipider och högkänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP) övervakades också. Studien registrerades på clinicaltrials.gov som U111111292405 (WHO).

Resultat:

Nittiosju deltagare fullföljde studien (49 i L112-produktseriegruppen, 48 i PL-gruppen).

Minskningen av BW i L112-produktseriegruppen var 12,1 kg (12,7 %) jämfört med 8,0 kg (8,4 %) i PL-gruppen ($P < 0,05$). BW-förändringen i L112-produktserien var också snabbare ($P < 0,05$) eftersom viktnedgången under de första 6 månaderna var 8,9 kg jämfört med 5,6 kg i placebogrupper. Nedgången var mindre signifikant i båda grupperna (3,2 kg för L112-produktserien och 2,4 kg för placebo) under andra halvan av experimentet (6-12 månader). Nedgången i kroppsvikt i L112-produktserien var dock återigen signifikant ($P < 0,05$, Tukey-test). Endast 17 % (8 av 49) av patienterna i placebogrupper hade efter 3 månader uppnått en minskning av kroppsvikten med 5 %, medan 55 % (27 av 49) i L112-produktserien hade uppnått denna minskning; denna skillnad var signifikant ($\chi^2 = 16,04$, $P < 0,0001$). Efter 6 månader var procenttalen 67 % respektive 98 % ($\chi^2 = 16,43$, $P < 0,0001$).

BMI-minskningen av liknade minskningen av BW och var signifikant för båda behandlingarna ($P < 0,05$). Under de första 6 månaderna var BMI-minskningen i PG-gruppen 3, följt av en långsammare nedgång som efter 12 månader nådde 4,3.

BMI-minskningen var signifikant lägre i PL-gruppen ($P < 0,05$) och kännetecknades av en plattare kurva som endast nådde en minskning med 2,8 vid 12 månader. Förändringen i WC nådde 13,3 cm i L112-serien och 10,2 cm i placebogrupper ($P < 0,05$). I båda fallen noterades den snabbaste nedgången under de första 6 månaderna.

Notera att den detaljerade registreringen av deltagarnas matintag visade att nivån av kalori-restriktion i denna studie var låg jämfört med andra kliniska studier som också undersökte L112-produktserien.

Variablerna totalt kolesterol (TC), lågdensitetskolesterol (LDL-C), högdensitetskolesterol (HDL-C) och triglycerider (TG) sattes inte som primära variabler. Eftersom effektiviteten av kitosan för att sänka kolesterolkoncentrationer är känd och väl dokumenterad (den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet EFSA tillåter marknadsföring av kitosan för kolesterolkontroll, förutsatt att dagsdosen är ≥ 3 g, oavsett vilken typ av kitosan det är), begränsar detta inte värdet av de observerade resultaten. Även om doseringen av polyglukosamin i denna studie var mycket lägre än denna EFSA-rekommendationen och kolesterolintaget sannolikt minskades genom den samtidigt genomförda kosten, observerades signifikant större reduktioner av TC, LDL-C och TG i L112-produktseriegruppen.

Författarnas slutsats:

L112-produktserien visade sig vara mer effektiv jämfört med placebo vid reduktion av kroppsvikt (BW), midjemått (WC), glukos, blodtryck (BP), plasmalipider och hs-CRP hos måttligt överviktiga personer som genomgick en 10 % kaloriintagssänkning och en lätt ökning av fysisk aktivitet. Övervakning av näringsintag med hjälp av en FIA var ett effektivt verktyg för att stödja efterlevnaden av kosten.

Källa:

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

Sammanfattning:

Denna högkvalitativa kliniska långtidsstudie visar att användning av L112-produktserien leder till en

statistiskt signifikant och kliniskt relevant viktninskning när den används enligt bruksanvisningen. Krav på den kliniska nyttan har uppfyllts: Andelen försökspersoner som uppnådde en 5 % viktninskning var signifikant högre i verumgruppen jämfört med placebogruppen; fler deltagare nådde detta mål tidigare. Användning av L112-produktserien resulterade i betydligt större viktninskning i verumgruppen i slutet av studien. L112-produktseriens förmåga att sänka kolesterinnivåerna har också bevisats.

5.2.2 Studie av Willers et al. 2012

Beskrivning av studien

Willers (Willers et al. 2012) inkluderade 120 försökspersoner med övervikt och fetma i denna studie. Som grundläggande kostomläggning intog patienterna som måltidsersättning en gång om dagen en proteinrik formeldiät. Dessutom tog hälften av deltagarna (n=60) ytterligare två tabletter i L112-produktserien (F + LA-gruppen) en gång dagligen, medan den andra hälften (n=60) fick två placebotabletter (F + P-gruppen). Ingen ytterligare begränsning eller bedömning av deltagarnas kaloriintag planerades och/eller dokumenterades. Mätningar gjordes veckorna 0, 6 och 12 för att bestämma svaret på interventionen.

Resultat:

Båda grupperna uppnådde en mycket signifikant ($P < 0,001$) viktninskning (F + LA-grupp: $-5,5 \pm 3,8$ kg mot F+P-gruppen: $-4,7 \pm 3,9$ kg, fullständig analysuppsättning (FAS)-population). Viktninskningen i F + LA-gruppen var 0,74 kg högre än i F + P-gruppen, även om skillnaden mellan de två grupperna inte visade sig vara statistiskt signifikant.

Det var en signifikant minskning av HbA1c ($P < 0,01$), totalt kolesterol ($P < 0,001$), LDL-kolesterol ($P = 0,002$) och triacylglycerol ($P = 0,001$) i F + LA-gruppen, medan F + P-gruppen upplevde inga ändringar. Forskningen visade att en formeldiet ensam eller i kombination med L112-produktserien (2 tabletter en gång om dagen) var effektiv för viktninskning. Tillägget av L112-produktserien var effektivare för att reducera glukos- och lipidparametrar än enbart formeldieten.

Författarnas slutsats:

Den kliniska undersökningen visar att måttlig användning av en måltidsersättningsstrategi resulterade i en signifikant förlust av kliniskt relevant kroppsvikt inom tolv veckor. Tillsatsen av lipidadsorberande tabletter innehållande polyglukosamin från L112-produktserien (2 tabletter en gång dagligen) till en måltid per dag visade ytterligare lätt men inte signifikant viktninskning jämfört med placebo. Viktigare än viktninskningen kan vara det faktum att denna behandlingsmetod hade gynnsamma effekter på kolhydrat- och lipidmetabolismen och ledde till en signifikant reduktion av HbA1c, insulin, TC, LDL-C och TAG.

Källa:

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

Sammanfattning:

Även om L112-produktseriens effektiviteten för behandling av övervikt inte kunde bevisas i denna kliniska studie, ifrågasätter det inte den påstådda användningen av medicintekniska produkten, eftersom patienterna endast fick hälften av den mängd L112-produktserie som används för

behandling av övervikt. Ändå observerades en lätt men inte signifikant mer uttalad viktninskning i L112- produktseriegruppen jämfört med placebogruppen. Detta resultat visar att det påstådda ändamålet att stödja viktkontroll stöds av kliniska data.

5.2.3 Studie av Pokhis et al. 2015

Beskrivning av studien:

Pokhis et al. använde en slumpmässig, dubbelblind, placebokontrollerad design i två studiecenter (Pokhis et al. 2015). Deltagarna följde standardbehandling (ST), som inkluderade en kombination av en lågkalorikost uppnådd genom ett dagligt kaloriunderskott (500 kalorier) och ökad daglig fysisk aktivitet (7 MET-timmar/vecka). Patienterna randomiserades till att få standardbehandling plus placebo (ST + PL) eller standardbehandling plus L112-produktserie (ST + PG). Deltagarna instruerades att ta 2 x 2 tabletter före de två måltiderna med högst fetthalt i minst 24 veckor. Kroppsvikt, BMI, midjemått och den tid som krävs för en 5% kroppsviktsminskning (5R) användes som primära resultatkriterier.

Resultat:

Av de ursprungligen 115 inkluderade patienterna uppfyllde sex inte inklusionskriterierna för BMI, och två deltog endast vid inklusionsbesöken. Dessa åtta patienter exkluderades från intention att behandla (ITT)-populationen. Den genomsnittliga viktninskningen under 25 veckor i ITTpopulationen (N=107) var 5,8 +/- 4,09 kg i ST + PG-gruppen jämfört med 4,0 +/- 2,94 kg i ST + PLgruppen (pU = 0,023; pt = 0,010). Efter 25 veckor uppnådde 34 deltagare en kroppsviktsminskning om 5 % i ST + PG-gruppen (64,1 %) jämfört med endast 23 deltagare i ST + PL-gruppen (42,6 %) (ITT) (p Fisher = 0,033). Viktninskning genom kalorifattig diet har visat sig vara effektiv. Tilläggs effekten av PG i kombination med standardbehandling kan ge betydligt bättre viktninskning än placebo. Den externa validiteten av de rapporterade data och fynd säkerställs av det faktum att ST + PL-gruppen upplevde viktninskning jämförbar med den för en kostintervention på nivå 1, som beskrivs av experter från relevanta föreningar (German Obesity Society 2019) .

Författarnas slutsatser:

Deltagare behandlade med ST + PG hade en signifikant viktninskning på ytterligare 1,8 kg jämfört med ST + PL-behandlade kontroller.

Källa:

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.

Sammanfattning

Denna högkvalitativa kliniska studie med en varaktighet på 25 veckor visar att användning av L112-produktserien leder till en statistiskt signifikant och kliniskt relevant viktninskning när den används enligt bruksanvisningen. Den ytterligare fördelen som uppnås med användningen av L112-produktserien leder till en tydlig överlägsenhet när det gäller att uppnå målkriteriet om 5 % viktninskning. Detta visar den kliniska fördelen med att använda L112-produktserien utöver grundbehandling.

5.2.4 Studie av Stoll et al. 2017 års

Beskrivning av studien:

Sextiofyra överviktiga eller adipösa försökspersoner inkluderades i en dubbelblindstudie utförd i två studiecenter (Stoll et al. 2017). Ett center var i Tyskland [Center 1] och det andra i Italien [Center 2]. Försökspersonerna (26 i centrum 1 och 38 i centrum 2) rekommenderades att upprätthålla ett kaloriunderskott på cirka 2 000 kilojoule/dag och att öka sin fysiska aktivitet till 3 metabolisk ekvivalenttimmar (MET-timmar)/dag. I båda centren randomiserades försökspersonerna och behandlades under en period av 12 veckor med L112-produktserien (2 tabletter x 2) eller orlistat (1 kapsel x 3). För att säkerställa en framgångsrik blindning av både patienter och läkare, trots att verum och placebo hade olika doseringsformer, användes en dubbel-dummy-design. Varje deltagare var tvungen att ta två tabletter och en kapsel före varje av dagens tre huvudmåltider (frukost, lunch, middag). För att säkerställa överensstämmelse med dosrekommendationen fick patienter i produktseriegruppen L112 placebotabletter på morgonen, vilket resulterade i en dos på 2 x 2 verumtabletter. Viktminskning ansågs vara en stor variabel tillsammans med en minskning med 5 procent (%) av kroppsvikten (5R). Kroppsmasseindex (BMI) och midjemått (WC) användes som sekundärvariabler.

Resultat

Det fanns en signifikant skillnad i viktminskning mellan de två grupperna: 6,7 +/- 3,14 kg (kg) i produktseriegruppen L112 jämfört med 4,8 +/- 2,24 kg i orlistatgruppen (t-test $p < 0,05$). BMI och WC-minskningar var också mer överensstämmande med behandling med L112-produktserien än med orlistat (t-test $p < 0,05$). Ingen signifikant skillnad hittades i antalet försökspersoner som uppnådde 5R (70 % för L112-produktserien och 55 % för orlistatgruppen; chi-kvadrat $p > 0,05$). Administrering av L112-produktserien efter energibegränsning och ökad fysisk aktivitet minskar kroppsvikt, BMI och WC mer effektivt än orlistat. Även om båda grupperna instruerades att följa en kalorigränsad diet tillsammans med ökad fysisk aktivitet, observerades en ytterligare viktminskning på 1,6 kilogram (kg) IM i L112-produktseriegruppen i båda centra, trots högre kolhydratkonsumtion i Italien (Center 2) Jämfört med orlistatgruppen (6,2 +/- 3,46 mot 4,6 +/- 2,36 kg).

Författarnas slutsatser:

En typisk italiensk kost tenderar att vara hög i kolhydrater, medan tyskar tenderar att konsumera måltider med högre fetthalt. Detta leder till antagandet att L112-produktserien begränsar både fettoch kolhydratabsorptionen, vilket skulle förklara den jämförbara effektiva viktminskningen hos de italienska deltagarna.

Källa:

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.

Sammanfattning:

Denna högkvalitativa kliniska studie som pågår i 12 veckor visar att administrering av L112-produktserien enligt doseringsschemat i bruksanvisningen minskar kroppsvikt, BMI och WC mer effektivt än det godkända läkemedlet orlistat. Viktminskningarna eller viktminskningsframgångarna (5R) som uppnås med verumkontrollen ligger inom det intervall som beskrivs som den förväntade effekten för läkemedlet. Detta bevisar den grundläggande lämpligheten hos studiedesignen för att

fastställa kliniska effekter. Studien visade överlägsen klinisk nytta av L112-produktserien när det gäller viktminskning. Effekterna som uppnåddes med L112-produktserien för 5R-parametern tenderade också att vara bättre, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

5.2.5 Studie av Belcaro et al 2020

Beskrivning av studien:

58 överviktiga försökspersoner med ett BMI $> 26 < 30$ valdes ut, varav 45 inkluderades i studien: 34 män och 11 kvinnor mellan 40 och 50 år. Studien inleddes med en inledande introduktionsfas på 4 veckor, där försökspersonerna slumpmässigt delades in i två grupper om 23 respektive 22 försökspersoner. Båda grupperna följde ett identiskt standardhanteringsprotokoll (SM) som innehöll förslag på kost och daglig aktivitet, minskning av salt (NaCl) och lipider/fetter i kosten, ökad konsumtion av grönsaker och frukt samt en hälsosammare livsstil som inkluderade regelbunden motion och stresshantering. En rask promenad på minst en timme per dag föreslogs. Inga andra begränsningar begärdes.

Direkt efter den första fasen följde en andra fas på 4 veckor, där försökspersoner från polyglukosamingrupp A (PGA = befintlig produkt av produktserien L112 (750 mg)) eller polyglukosamingrupp B (PGB = formulering med ny hjälpämnesformulering (750 mg)) för skillnader, se 3.2) tilldelades och fick lämpliga polyglukosaminformuleringar utöver det beskrivna SMprogrammet. De två polyglukosaminformuleringarna administrerades i samma dosering på 4 tabletter à 750 mg (2 x 2) före huvudmåltiderna, med en daglig totaldos på 3 g (motsvarande 2,4 g biopolymer L112).

Veckovis genomfördes en bedömning av näringsintaget (FIA) av huvudkomponenterna i kosten, inklusive intaget av vitamin A, vitamin C och vitamin E.

Huvudvariablerna i analysen var kroppsvikt (BW), oxidativ stress (OS) och kroppsfettmassa (FM %; FM kg). Midjeomfång (AC), lipider, glukosnivåer och hs-CRP-nivåer betraktades som hjälpvariabler. Förändringar i avföringen beaktades också.

Resultat:

Under introduktionsfasen visades en signifikant reduktion av de flesta variabler. Under behandlingsfasens följande fyra veckor var reduktionerna i kroppsvikt (BW), midjeomfång (AC), kroppsfett (OS) och fettmassa (FM) liknande för båda formuleringarna och statistiskt signifikanta ($p < 0,05$ ANOVA). FM reducerades signifikant med cirka 7 % med PGA och PGB. Lipidnivåer och hs-CRP reducerades också signifikant. Resultaten från FIA var mycket lika i båda grupperna vad gäller huvudvariablerna för näringsintaget, och förändringarna i avföringen var oregelbundna vid båda behandlingarna. Förutom ett fåtal fall av meteorism som varade bara en dag och var kliniskt irrelevanta, observerades inga negativa biverkningar. De två formuleringarna kan anses likvärdiga.

Eftersom studien är en aktivt kontrollerad studie, testades validiteten av studiedesignen genom att jämföra resultat från kliniska studier utförda med den befintliga L112-produktserien vid 500 mgdosen. För det första var BW-minskningen relativt konsekvent i båda studiefaserna (introduktionsoch kontrollfaser), delvis på grund av kosten (bestående av begränsning av salt och söta drycker,

ökad konsumtion av frukt och grönsaker) och livsstilsförändringar. När det gäller PGA- och PGB-behandlingarna uppnåddes en mer konsekvent BW-reduktion än i tidigare studier trots den mycket korta behandlingstiden.

BW-minskningen var cirka 1,6 kg i introduktionsfasen för båda grupperna. Under behandling med L112-produktserien orsakade den en viktninskning på 3,5 till 3,7 kg (med PGA respektive PGB), vilket tyder på att det fanns en kumulativ effekt mellan SM och PG, vilket ökade effekten av den genomförda dieten som verkade fördubblas.

Författarnas slutsats:

De två formuleringarna PGA och PGB visade nästan liknande minskningar i BW, OS och FM. hs-CRP-koncentrationen reducerades också, vilket tyder på viss antiinflammatorisk aktivitet. Inga biverkningar eller avföringsförändringar rapporterades, förutom mycket få fall av övergående meteorism som var kliniskt irrelevanta.

Sammanfattning:

Anledningen till Belcaros studie (Belcaro et al. 2020) var att visa den kliniska ekvivalensen mellan formuleringen med den nya hjälpämnesformuleringen i L112-produktserien och den befintliga produkten i L112-produktserien. För att så exakt som möjligt fånga möjliga skillnader i effektivitet säkerställdes en mycket homogen studiegrupp med hjälp av omfattande uteslutningskriterier. Trots den jämförelsevis korta studieperioden på 4 veckor, uppnådde användningen av produktserien L112 en minskning av kroppsvikten som var betydligt mer uttalad jämfört med effekterna av den befintliga produkten bikonvexa tabletter (500 mg) i L112-produktserien. Avsaknaden av en placebokontroll begränsar inte betydelsen av detta resultat. Eftersom användningen av L112-produktserien föregicks av en 4-veckors introduktionsfas med identiska kost- och beteendeförändringar, vars efterlevnad också övervakades och dokumenterades, kunde den ytterligare effekten som uppnåddes genom användningen av L112-produktserien också uppskattas utan en placebokontroll. Det visades att försökspersonerna tappade 3,5 och 3,7 kg i kroppsvikt på 4 veckor i fasen med användning av produktserien L112, medan viktninskningen i den 4-veckors introduktionsfasen endast var 1,6 kg för båda grupperna. Ändå är studiens evidensnivå begränsad på grund av bristande uppskattningar av urvalsstorlek, bristande definition av primära effektmått och den korta studietiden.

5.2.6 Studie av Rondanelli (Rondanelli et al. 2023)**Beskrivning av studien:**

Denna randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studie av 150 överviktiga och adipösa patienter genomfördes i ett studiecenter. Båda grupperna fick individuell rådgivning och skriftliga instruktioner för att följa en kostbehandling med 3 balanserade måltider som täckte 100 % av energiförbrukningen i början av dieten (EEB). Detta beräknades med hjälp av Harris-Benedicts ekvation (beräknat med programvaran CASIMET), så att cirka 30 % energi kommer från fetter, 60 % energi kommer från kolhydrater och 15 % energi kommer från proteiner (med minst 0,8 g protein för en idealvikt) med kontrollerat natriuminnehåll, vilket är grunden för medelhavskostmodellen. L112-produktserien administrerades som studieläkemedel i en dos av 4 tabletter på 750 mg vardera (2 x 2) före huvudmåltiderna med en total daglig dos på 3 g (motsvarande 2,4 g biopolymer L112). Datainsamlingen genomfördes vid början, efter 45 dagar och efter 90 dagar. Studien listades på clinicaltrials.gov under nummer NCT04375696.

Resultat:

Av de 150 inskrivna försökspersonerna fullföljde 119 (58 i produktgruppen L112, 61 i placebogrupper) studien. Denna relativt höga bortfallsgrad jämfört med den långtidstudie som Cornelli et al. genomförde berodde troligen på coronapandemin. Å ena sidan uteslöts patienter som visade en covid-19-infektion från studien. Däremot kan det antas att vissa deltagare i studien undvek besöket på en sjukvårdsinrättning som var nödvändig för uppföljning, vilket behandlades som ett avhopp utan motivering. Ändå återfanns en signifikant högre viktninskning i både intention att behandla-utvärderingen (ITT) och utvärderingen enligt protokoll (PP) än i placebogrupper. Även om denna effekt var av jämförbar storlek i utvärderingen av intention att behandla (ITT) (placebo: -1,08 kg; verum: -3,76 kg) i utvärderingen enligt protokoll (PP) (placebo: -1,12 kg; verum: 3,71 kg), var denna effekt endast statistiskt signifikant i utvärderingen enligt protokoll. Anledningen till denna brist på statistisk signifikans i ITT-utvärderingen kan ha varit den höga andelen avhopp (placebo: 14; verum: 17). Sammantaget faller de viktninskningar som observerades i denna studie något under vad som förväntades enligt Belcaro 2020-ekvivalensstudien. Även här kan det antas att begränsningarna av rörelsefriheten i samband med covid-19-epidemin i studieområdet Italien ledde till en minskning av mängden aktivitet och motion, vilket hade en negativ inverkan på viktninskning, som studie data från Italien visar att kroppsvikten under pandemin har ökat. Inga förändringar hittades i de fettlösliga vitaminerna (A, E, D3 och K1). Lipidnivåer (totalt kolesterol, LDL, VLDL, HDL, triglycerider) och glukosaminnivåer förändrades inte under studiens gång. Men när det gäller totala kolesterolnivåer var antalet fall som visade en 10% minskning betydligt högre i verumgruppen. Båda behandlingarnas tolerabilitet var likartad, med inga biverkningar i placebogrupper (0 %) och ett fall av fekalomer (avföringsstenar) i verumgruppen (< 2 %).

Författarnas slutsats:

Användningen av L112-produktserien har visat sig vara minst tre gånger effektivare jämfört med användningen av placebo när det administreras under samma förhållanden som kost och träning. Detta är en kliniskt relevant prestation för den relativt korta behandlingstiden.

Källa:

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

Sammanfattning:

Anledningen till studien var att bekräfta den kliniska ekvivalensen mellan formuleringen med den nya hjälpämnesformuleringen i L112-produktserien och den befintliga L112-produkten. Tillvägagångssättet i denna studie är av hög metodologisk kvalitet. Den kliniska slutpunkten definierades tydligt, och en baserad uppskattning av antalet fall genomfördes. I denna grupp av försökspersoner ledde användningen av L112-produktserien till en betydligt större viktninskning jämfört med placebo. Att denna skillnad endast är statistiskt signifikant i PP-analysen begränsar resultatets signifikans något. Eftersom både denna begränsning och den jämförelsevis lilla observerade viktninskningen lätt kan förklaras av effekterna av covid-19-pandemin, visar detta resultat den kliniska likvärdigheten av den anpassade formuleringen med den befintliga produkten, särskilt när den ses tillsammans med andra data på 2020 års formulering.

5.3 Sammanfattning av kliniska data från andra källor

5.3.1 Studie av Sanhueza et al. 2018

Beskrivning av studien:

I denna öppna, okontrollerade studie med 25 överviktiga patienter (80 % kvinnor, typ 2-diabetiker eller prediabetiker, metformin och icke-farmakologisk behandling) användes L112-produktserien i 12 veckor i kombination med en kostplan samt individualiserad och kontrollerad fysisk aktivitet. Patienter exkluderades med: Neoplasmer, hjärt-kärlsjukdomar, gastrointestinala sjukdomar, njursjukdomar, allergier och psykiatrisk patologi som bulimi och/eller anorexi. Antropometriska och näringsfysiologiska parametrar kontrollerades varannan vecka. Laboratorievärden samlades in i början och slutet av behandlingen. Statistisk analys utfördes med SPSS via medelvärde, standardavvikelse, median och percentiler. Signifikansnivån sattes till $p < 0,05$.

Resultat

Försökspersonerna uppnådde följande resultat under loppet av den 12 veckor långa studien: Viktminskning på 93 ± 18 till 90 ± 19 kg, kroppsmassindex på 35 ± 6 till 34 ± 6 kg/m², midjemått på 109 ± 11 till 105 ± 11 cm och systoliskt blodtryck på 125 ± 12 till 117 ± 11 mmHg ($p < 0,05$). Fastande blodsocker minskade från 100 ± 40 till 96 ± 33 mg/dl, HbA1c från $7,8 \pm 1,1$ till $7,2 \pm 0,9$ % och triglycerider från 151 ± 68 till 126 ± 39 mg/dl ($p < 0,05$). LDL-kolesterolet förändrades från 109 ± 34 till 106 ± 30 mg/dl (icke signifikant).

Författarnas slutsats:

Användningen av L112-produktserien är ett säkert och effektivt alternativ för behandling av fetma hos diabetiker och prediabetiker under 12 veckors behandling.

Källa:

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.

Sammanfattning:

Denna okontrollerade, öppna studie har endast en låg evidensgrad. Eftersom det är en prövarinitierad studie (IIT) och studiedokumentationen inte är tillgänglig för tillverkaren, finns det inga uppgifter om dietövervakning och kostkontroll för försökspersonerna. Ändå uppnåddes kliniskt relevanta framgångar med användningen av L112-produktserien.

5.3.2 Resultat av användarundersökningen 2020-2023

Säkerhet och effektivitet hos L112-produktlinjen har bekräftats i kliniska studier (se 5.2). För att aktivt undersöka säkerhet och användningsförhållanden för L112-produktserien under vardagliga förhållanden samlades användaråterkoppling in genom en internetundersökning. För detta ändamål placerades bilagor med QR-koder i viklådor i olika förpackningsstorlekar. QR-koderna ger tillgång till en internetenkät, där bl.a. uppgifter om användare, säkerhet och intagsförhållanden kan begäras anonymt.

Data från patientundersökningen har funnits tillgängliga sedan slutet av 2023. Även om det endast handlar om data från en användarundersökning ligger resultaten för effektiviteten inom ramen för de värden som visats i kliniska undersökningar och utgör därmed ett tillförlitligt bevis för att de resultat

som uppnåtts i kliniska studier även kan uppnås under vardagliga förhållanden. Frekvensen av rapporterade biverkningar visar att förhållandet mellan nytta och risk förblir oförändrat fördelaktigt.

Resultaten av studierna från punkterna 5.2 och 5.3 sammanfattas i följande tabeller. Tabell 2 ger en översikt över viktninskning, Tabell 3 ger en översikt över förändringar i kolesterolnivåer.

Tabell 2: Sammanfattning av studieresultat om viktninskningseffektiviteten hos L112-PRODUKTSERIEN

Studie	Sammanfattning	Effektivitetskriterier		
		Kroppsviktsförändringen under studiens gång var större med verum än med placebo	Antal patienter som uppnår > 5 % viktninskning under observationsperioden	Varaktighet tills en viktninskning på 5 % uppnås
Cornelli, 2017 se 5.2.1	Jämförelse med placebo 12 månader	Verum: -12.1 kg (-12.7 %) Placebo: -8 kg (-7.8 %)	Verum efter 3 månader: 55 % (27 av 49) Placebo efter 3 månader: 17 % (8 av 49) Verum efter 6 månader: 98 % Placebo efter 6 månader: 67 %	
Willers, 2012 se 5.2.2	Jämförelse med placebo 1 x 2 tabletter 3 månader	Verum: -5.46 kg Placebo: -4.72 kg		
Pokhis, 2015 se 5.2.3	Jämförelse med placebo 1 x 2 tabletter 3 månader	Verum: -6.5 kg Placebo: -4.3 kg	Verum: 90 % Placebo: 55 %	Verum: 56 dagar (median) Placebo: 119 dagar (median)
Stoll, 2017 se 5.2.4	Jämförelse med orlistat 60 mg 3 månader	Verum: -6.7 kg Orlistat: -4.8 kg	Verum: 70.4 % Orlistat: 54.8 %	
Belcaro, 2020 se 5.2.5	Jämförelse av formuleringar under 4 veckor	efintlig produkt (PGA): -3,5 kg ny formulering (PGB): -3,7 kg		
Rondanelli, 2023 se 5.2.6	Jämförelse med placebo 3 månader	Verumformulering 2020: -3,71 kg Placebo: -1,12 kg viktninskning 3 gånger högre än i placebogruppen	I verumgruppen är antalet försökspersoner med en viktninskning på $\geq 5\%$ (14/58) signifikant högre än i placebogruppen (6/61).	
Sanhueza, 2018 se 5.3.1	IIT-observation 12 veckor	Verum: -3 kg		
PMCF undersökning se 5.3.2	Ansökningstid varierar från person till person	L112 Extra (750 mg): Intag för viktninskning: Viktninskning hos 81 av 87 deltagare (93,2 %), ingen viktninskning hos 6 av 87 deltagare L112 (500 mg): Intag för viktninskning: Viktninskning hos 83 av 91 deltagare (91,2 %), ingen viktninskning hos 8 av 91 deltagare	L112 Extra (750 mg): Intag för viktninskning: $\geq 5\%$ viktninskning hos 42 av 85 deltagare L112 (500 mg) Intag för viktninskning: $\geq 5\%$ viktninskning hos 42 av 91 deltagare	

Tabell 3: Effekter på kolesterolnivåer som uppnåtts i studier om effektiviteten av L112-PRODUKTSERIEN

Studie	Utveckling av kolesterolnivåer	
	Totalkolesterol	LDL-kolesterol
Cornelli, 2017 se 5.2.1	3 månader: Verum: -5,0 % jämfört med placebo: -1,5 % ($p < 0,05$) 6 månader: Verum: -6,6 % jämfört med placebo: -2,5 % ($p < 0,05$) 9 månader: Verum: -9,1 % jämfört med placebo: -3,5 % ($p < 0,05$) 12 månader: Verum: -9,6 % jämfört med placebo: -4,6 % ($p < 0,05$)	3 månader: Verum: -5,4 % jämfört med placebo: -2,7 % 6 månader: Verum: -8,8 % jämfört med placebo: -2,7 % 9 månader: Verum: -12,7 % jämfört med placebo: -4,5 % ($p < 0,05$) 12 månader: Verum: -12,9 % jämfört med 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	Grupp PGA (befintlig produkt): 4 veckors introduktionsfas (standardbehandling): 233→218 mg/dl (-6,4 %) 4 veckor med PGA + standardbehandling: 218→198 mg/dl (-9,2 %) Grupp PGB (ny formulering): 4 veckors introduktionsfas (standardbehandling): 225→213 mg/dl (-5,3 %) 4 veckor med PGB + standardbehandling: 213→194 mg/dl (-8,9 %)	Grupp PGA (befintlig produkt): 4 veckors introduktionsfas (standardbehandling): 147→139 mg/dl (-5,4 %) 4 veckor med PGA + standardbehandling: 139→120 mg/dl (-13,7 %) Grupp PGB (ny formulering): 4 veckors introduktionsfas (standardbehandling): 145→136 mg/dl (-6,2 %) 4 veckor med PGB + standardbehandling: 136→117 mg/dl (-14,0 %)
Rondanelli, 2023 se 5.2.6	Verumformulering 2020: 201,75→198,52 mg/dl (-1,6 %) Placebo: 206,13→205,10 mg/dl (-0,5 %) ($p = 0,1294$) Antalet deltagare med en kliniskt relevant minskning av total kolesterol på > 10 % är signifikant högre i verumgruppen än i placebogruppen ($p=0,0302$)	Verumformulering 2020: 123,17→121,10 mg/dl (-1,7 %) Placebo: 126,39→127,00 mg/dl (+0,5 %) ($p = 0,1101$)

Effektiviteten hos L112-produktserien för viktnedgång bevisas av identifierade och utvärderade kliniska data. Att minska kroppsvikten mot normalvikt är förknippat med olika andra positiva hälsoeffekter, vilket diskuteras mer i detalj nedan:

Övervikt och fetma är riskfaktorer för olika sjukdomar. Risken för hjärt- och kärlsjukdomar ökar. Att gå ner i vikt med 5-10% sänker medelblodtrycket och minskar risken för hjärt-kärlsjukdom med 25-40%. Med hänsyn till denna risk har den åtföljande effekten av att sänka LDL-kolesterolet en ytterligare positiv effekt. Viktnedgång genom L112-produktserien minskar riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom.

Viktnedgång och riskreduktion av hjärt-kärlsjukdomar:

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

Ledbesvär är ett annat exempel på den negativa påverkan som övervikt och fetma har på hälsan. Ledslitage, mätt med degeneration av brosket i knäet, fortskrider betydligt långsammare när vikten minskar och symtomen förbättras. En 5 % viktnedgång resulterade i en 18 % förbättring av WOMAC-poäng (Western Ontario och McMaster-universitetens index för artros) för knä- och höftledsartros. Författarna till en systematisk översikt drar slutsatsen: "Med tanke på säkerheten och effektiviteten hos livsstilsinterventioner som viktnedgång och motion bör dessa rekommenderas för alla patienter på grund av den låga skaderisken." (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 viktnedgång genom L112-produktserien hjälper till att minska slitaget på lederna.

Viktnedgång och riskreduktion av ledsjukdomar:

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 Disorders*, 20(1), 151.

5.4 Övergripande sammanfattning av klinisk prestanda och säkerhet

Det avsedda ändamålet enligt L112-serien:

Lipidbindare

- till viktnedgång
- till viktkontroll

med en åtföljande effekt som sänker LDL-kolesterol

hos målgruppen

Vuxna med ett kroppsmasseindex (BMI) på 25 och mer

för indikationen

För behandling av övervikt och fetma

är tydligt bevisat av identifierade och utvärderade kliniska data (se tabellerna 2 och 3 för detaljer). Användningen av L112-produktserien resulterar i klart påvisbara, kliniskt relevanta viktnedgångsfördelar för denna patientgrupp. Den kliniska nytta som uppnås är större än den som vanligtvis uppnås med receptfria läkemedel. Detta på grund av den rent fysikaliska verkningsmekanismen hos polyglukosamin. Denna effekt är oberoende av de använda tablettbindemedlen, vilket gör att även formuleringen från 2020 kan hävda samma avsedda ändamål och indikation.

Riskerna förknippade med användningen av L112-produktserien ignoreras nästan helt och är begränsade till möjliga milda, tillfälliga försämringar av mag-tarmkanalen, som kan jämföras med en kost rik på fiber (se tabell 1 för figurer).

Denna gynnsamma risk-nytta-profil gör att L112-produktserien kan användas under grundbehandling av övervikt och fetma.

5.5 Pågående eller planerad PMCF

För att aktivt kunna fastställa säkerhet och förhållanden vid intag för L112-produktserien under vardagliga förhållanden kommer återigen återkoppling från användare att inhämtas i form av en onlineenkät. Under första halvåret 2024 har, i likhet med användarenkäten 2020-23, QR-koder bifogats i vikbara lådor i olika förpackningsstorlekar med receptur 2020. QR-koderna ger, som förra gången, åtkomst till ett onlineformulär där bland annat uppgifter om användare, säkerhet och förhållanden vid intag samlas in anonymt. Undersökningen kommer utvärderas när det kan antas att ingen ytterligare betydande respons förväntas. Rapporter om biverkningar och säkerhet utvärderas regelbundet så att lämpliga åtgärder kan vidtas.

6. Behandlingsalternativ

Följande samstämmiga åsikter kan härledas från rekommendationerna från de medicinska yrkesorganisationerna och specialistföreningarna om aktuella behandlingsalternativ för behandling av övervikt och fetma: Behandlingen för viktkontroll omfattar två huvudsakliga faser: En fas av viktnedgång och en fas av långsiktig stabilisering av kroppsvikten. Båda är avgörande för långsiktig behandlingsframgång.

Det finns två grundläggande behandlingskategorier för behandling av övervikt och fetma:

- konservativa, icke-invasiva behandlingar och
- invasiva behandlingar.

Invasiva behandlingar är endast ett behandlingsalternativ för personer med fetma klass III eller fetma klass II med betydande fetmarelaterade sjukdomar (Leitlinie 2014 der DAG, Leitlinie NICE 2016).

Riktlinjen 2014 från Tyska föreningen för fetma (DAG): Berg A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Deutsche Adipositas-Gesellschaft. 2014

Riktlinjen NICE 2016 (National Institute for Health and Care Excellence) Obesity in adults: prevention and lifestyle weight management programmes. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2016

Konservativ behandling av övervikt och fetma

Grundbehandling

Grundbehandling för all behandling av övervikt och fetma består av kost, träning och beteendeförändring.

Den konkreta framgången med grundbehandlingen beror i hög grad på typen av vidtagna åtgärder. Endast ett fåtal studier rapporterar viktnedgång i procent, även om riktlinjerna betonar en procentuell viktnedgång för att uppnå hälsofördelar. En metaanalys av mycket heterogena studier visade en reduktion på 6 % under en period av 12 månader med kostrådgivning. Om kaloriintaget är betydligt mer begränsat, till exempel genom användning av formeldieter, är en större minskning möjlig: Med medicinsk vård och användning av formeldieter uppnådde 77 % av deltagarna en viktnedgång på mer än 5 % inom ett år, och nästan hälften uppnådde en viktnedgång på mer än 10 %. Med mycket stark eller kraftig begränsning av kaloriintaget via måltidsersättningsprodukter uppnåddes viktnedgångar på 16,1 % respektive 9,7 %. Viktnedgångens omfattning under grundbehandlingen beror till stor del på omfattningen av de restriktioner som deltagarna måste acceptera.

Cochrane-metaanalyser visar att även ett minskat fettintag utan ytterligare åtgärder leder till något lägre vikt, BMI, midjemått och procent kroppsfett, medan deltagarna inte visade några tecken på försämring av serumlipider, blodtryck eller livskvalitet. Detta understryker vikten av att minska det kostrelaterade fettintaget i kosten för behandling av övervikt och fetma. Konceptet med L112-produktserien adresserar exakt denna punkt (minska absorptionen av lipider från mat), vilket förklarar den grundläggande användbarheten av behandlingsalternativet.

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

Metaanalys av grundbehandling: Dansinger, M. L., Tatsioni, A., Wong, J. B., Chung, M., & Balk, E. M. (2007). Metaanalysis: 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

Adjuvanta behandlingsalternativ

Denna grundbehandling kan kompletteras med olika andra konservativa behandlingar, som specialiserade kostterapi, färdigmat, kosttillskott, medicintekniska produkter eller läkemedel. Grundbehandling rekommenderas allmänt för att förebygga fetma. Det bör noteras att i allmänhet endast behandlingar vars effektivitet och säkerhet har bevisats i kliniska studier bör användas. På grund av begränsade kliniska data finns det inga allmänna rekommendationer från specialistföreningar för användning av kosttillskott och medicintekniska produkter. Om det finns data om effektivitet och säkerhet för medicintekniska produkter, kan deras användning för viktminskning hos överviktiga eller adipösa personer enligt expertgruppernas åsikt vara meningsfull (DAG 2014-riktlinjerna).

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

Farmakologisk adjuvant behandling kontra L112-produktserie

Vid utvärdering av de konservativa tillvägagångssätten övervägs de farmakologiska alternativen endast för adipösa eller överviktiga patienter med relevanta komorbiditeter som ett komplement till koståtgärder och fysisk träning (DAG 2014-riktlinjerna). Bland de konservativa tillvägagångssätten är den farmakologiska metoden den som har de potentiellt högsta riskerna på grund av den farmakologiska effekten och de associerade biverkningarna. Därför, enligt specialistföreningarnas konsensus, är detta tillvägagångssätt inte vettigt för överviktiga försökspersoner utan fetmarelaterade sjukdomar (DAG 2014-riktlinjerna). Denna rekommendation bryts endast där säkerhetsprofilen för läkemedelsbehandling har visat sig vara mycket låg. Den aktiva ingrediensen orlistat drogs tillbaka från receptkraven i hela Europa 2009 på grund av sin gynnsamma säkerhetsprofil och är nu tillgänglig för överviktiga och adipösa patienter som en adjuvant behandling under grundbehandling.

Eftersom L112-produktserien inte har någon farmakologisk effekt på grund av sin rent fysiska verkningsprincip och interaktionerna med patientens kropp är begränsade uteslutande till magtarmkanalen, undviks de systeminneboende nackdelarna med adjuvant farmakologisk terapi.

DAG 2014-riktlinjerna: Berg A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Deutsche Adipositas-Gesellschaft. 2014
Meinung der Fachgesellschaften sinnvoll sein (Leitlinie 2014 der DAG).

7. Föreslagen användarprofil och utbildning

L112-produktserien används av slutanvändaren i hemmiljön eller i vardagen. L112-produkterna är receptfria. Användningen sker utan vårdpersonals inblandning och inte i en klinisk miljö. Bruksanvisningen innehåller all viktig information för användaren.

8. Hänvisning till alla tillämpade harmoniserade standarder och CSS

- 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-recht-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. Ändringsöversikt

Revisionsnummer för sammanfattningen	Datum	Ändringar	Validering av anmält organ
Version 01	09.06.2021	Skapad	☒ Ja Språk: tysk ☐ Nej
Version 02	09.03.2022	Uppdatering av referenser till tillämpade harmoniserade standarder och CS, redaktionell ändring	☐ Ja Språk: tysk ☐ Nej
Version 03	29.03.2023	Inkludering av de ändrade hjälpämnen, utökning av den kliniska evidensen avseende ändrade hjälpämnen, redaktionell ändring	☒ Ja Språk: tysk ☐ Nej
Version 04	04.11.2024	Uppdatering, Uppdatering av kliniska bevis, redaktionell bearbetning Uppdatering av monografiska uppgifter	☒ Ja Språk: tysk ☐ Nej

Sammanfattningsrapporten för patientsäkerhet och klinisk prestanda presenteras nedan:

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda för L112-produktserien

Revisionsnummer: 04

Datum: 04.11.2024

Denna sammanfattningsrapport för säkerhet och klinisk prestanda är avsedd att ge allmänheten tillgång till nyckelaspekter av säkerheten och kliniska prestanda för L112-produktserien. Informationen nedan är avsedd för patienter eller lekmän. En mer detaljerad sammanfattning för specialistkretsar finns i den första delen av detta dokument.

Sammanfattningen är inte avsedd som råd för behandling av sjukdomar och besvär. Om du har några frågor om behandlingen av dina sjukdomar och tillstånd eller användningen av L112-produktserien, kontakta din läkare eller apotekspersonal. Denna sammanfattning ersätter inte bruksanvisningen som du hittar i varje viklåda.

1. Produktidentifiering och allmän information

Produktens handelsnamn

Varianter i L112-produktserien kan marknadsföras under följande handelsnamn: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect

Tillverkarens namn och adress

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Tyskland

Basis UDI-DI

426010333L112T4

Det år det första certifikatet (CE) utfärdades för produkte

2001

2. Avsedd användning av produkten

Avsett ändamål

Produkter i L112-produktserien är lipidbindare för viktminskning och viktkontroll med en åtföljande effekt av att sänka LDL-kolesterol.

Produkter i L112-produktserien minskar smältbarheten av lipider genom fysisk bindning och leder därmed till minskat kaloriintag. Som ett resultat stöder det viktminskningen, upprätthållandet av viktminskningen och sänkning av LDL-kolesterol.

Indikationer och målgrupp

För behandling av övervikt och fetma

Produkter i L112-produktserien är avsedda för vuxna med ett kroppsmasseindex (BMI) över 25 i kombination med en kalorisnål kost.

Rekommenderat intag

2 tabletter två gånger om dagen.

Svälj tabletterna hela med mycket vätska med lågt kaloriinnehåll (minst 250 ml) för att säkerställa transporten till magsäcken. Eftersom det hos L112-produktserien handlar om ett fiberrikt preparat, se till att du dricker tillräckligt med vätska på minst 2 liter dagligen.

För viktkontroll kan dosen minskas till 2 tabletter dagligen.

Kontraindikationer

Produkter i L112-produktserien bör inte tas av:

- Personer med känd allergi mot kräftdjur eller någon av ingredienserna
- Personer som är underviktiga (BMI < 18,5 kg/m²)
- Gravida eller ammande kvinnor
- Personer med kronisk förstoppning, tarmobstruktion etc. och
- personer med långvarig användning av mediciner som minskar tarmaktiviteten.

3. Beskrivning av produkten

Produktbeskrivning

L112-produktserien inkluderar bikonvexa tabletter som väger 500 mg eller 750 mg. Procentandelen ingredienser är densamma för båda storlekarna. Det betyder att tablettens på 750 mg innehåller 50 % mer aktiv fiber. Vi rekommenderar den större versionen för personer över 75 kg.

Sammansättning:

Aktiv kostfiber polyglukosamin L112 (73 %): Specifikation L112 av β -1,4-polymer från Dglukosamin och N-acetyl-d-glukosamin från kräftdjurs skal

Hjälpämne: Askorbinsyra, vinsyra, tableteringshjälpämnen (vegetabiliskt magnesiumstearat, vegetabilisk cellulosa, natriumsulfat, kiseldioxid)

Dessa tabletter är förpackade i blisterförpackningar. Blisterförpackningarna ligger i en viklada tillsammans med bruksanvisningen.

Verkningssätt

Huvudbeståndsdelen i produkter från L112-produktserien är den icke-absorberbara verksamma fiberpolyglukosamin L112. Det har naturligt ursprung och kan, på grund av sin höga fettbindande kapacitet, binda stora mängder lipider (fetter, fettsyror och kolesterol) i magtarmkanalen.

Absorptionen av fetter över tarmväggen, som normalt är mycket effektiv i tunntarmen, reduceras avsevärt i närvaro av polyglukosamin L112. L112 påverkar främst övervikt, som orsakas av kost

med hög fetthalt såsom fettrikt kött, korv, smör, ost, chips, nötter, kakor eller glass. Andra livsmedelskomponenter som socker, kolhydrater, protein eller alkohol är inte bundna; Dessa kalorier bör minskas, annars kommer de att vara fullt tillgängliga för kroppen.

4. Risker och varningar

Risker och oönskade effekter

Om du tror att du upplever biverkningar i samband med användningen av L112-produktseriens medicintekniska produkter eller om du är orolig över möjliga risker, kontakta din läkare eller apotekspersonal. Denna rapport kan och bör inte ersätta råden från din läkare eller apotekspersonal.

Biverkningar

För att registrera biverkningsfrekvensen registreras alla rapporter om biverkningar från patienter eller hälso- och sjukvårdspersonal och jämförs med antalet sålda förpackningar under samma period. Biverkningar rapporteras „mycket sällan“ om maximalt en rapport tas emot för varje 10 000 sålda förpackningar.

Intag av produkter i L112-produktserien kan orsaka en tillfällig förändring i avföringskonsistensen. I mycket sällsynta fall har matsmältningsproblem (förstoppning, gaser i magen, mättnadskänsla) rapporterats, främst på grund av otillräckligt vätskeintag. Frekvensen är mindre än 1:10 000 per sålt paket.

Allergiska reaktioner mot en av ingredienserna, eller vid en befintlig allergi mot husdammskvalster, kan i mycket sällsynta fall förekomma (symtom kan inkludera: Hudutslag, svullnader, klåda, illamående, kräkningar, diarré). Frekvensen är mindre än 1:10 000 per sålt paket.

Om biverkningar eller interaktioner uppstår rekommenderar vi att du avbryter behandlingen med L112-produktserien och kontaktar läkare eller apotekspersonal vid behov. Om du märker en allvarlig försämring av din hälsa i samband med att du använder L112-produktserien ska detta rapporteras till tillverkaren Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg och ansvarig myndighet.

Interaktioner:

På grund av fettbindningsförmågan hos produkter i L112-produktserien kan, förutom kostfetter, (fettlösliga) farmaceutiska ingredienser (såsom antiepileptika, blodförtunnande medel, hormonpreparat, p-piller) eller fettlösliga vitaminer (A, D, E, K) bindas. Tillgången på fettlösliga (lipofila) aktiva substanser kan minska. I detta fall rekommenderar vi att du håller en tidsintervall på minst fyra timmar mellan intag av L112-produkter.

Att ta L112-produktserien rekommenderas inte till vitaminrika måltider (t.ex. sallad, grönsaker) med högkvalitativa oljor eller omega-3-fettsyror (lax, etc.), eftersom fettlösliga vitaminer och essentiella fettsyror delvis kan binda.

Varningar och försiktighetsåtgärder**Varningsmeddelande**

Produkter i L112-produktserien ska endast intas efter att ha konsulterat en läkare i följande fall:

- långvarigt medicinering
- allvarliga gastrointestinala sjukdomar och efter operationer i mag-tarmkanalen
- Mycket gamla människor (över 80 år)

Förvara utom räckhåll för barn.

Med kostfiber av animaliskt ursprung.

Försiktighetsåtgärder:

Svälj tabletterna hela med mycket vätska med lågt kaloriinnehåll (minst 250 ml) för att säkerställa transporten till magsäcken. Eftersom det hos L112-produktserien handlar om ett fiberrikt preparat, se till att du dricker tillräckligt med vätska på minst 2 liter dagligen.

För att säkerställa behovet av essentiella fettsyror och fettlösliga vitaminer (A, D, E och K) rekommenderar vi att du endast intar produkter i L112-produktserien endast vid 2 av 3 huvudmåltider. Utöver det bör minst en måltid om dagen innehålla högkvalitativa oljor, från vilka kroppen får fettlösliga vitaminer och essentiella fettsyror.

Andra relevanta säkerhetsaspekter

Hittills har det förekommit ett fall av FSCA (Field Safety Corrective Action):

Datum: 2008-08-07

BfArm-fall-Nr.: 2977/08; NCA-rapportnummer: DE-BfArM-2008-09-22-119 Återkallelse på grund av gränsöverskridande mikrobiell kontaminering.

De drabbade partierna återkallades helt från marknaden och förstördes, och en grundorsaksanalys genomfördes. Utökade och ytterligare åtgärder för att säkerställa mikrobiologisk säkerhet har genomförts under hela tillverkningsprocessen. Ytterligare prövningar i tillverkningsprocessen har genomförts.

5. Kliniska data för att visa säkerhet och prestanda**Kliniska studier med L112-produktserien**

Flera kliniska studier har undersökt effektiviteten hos L112-produktserien med hjälp av tabletter. Studierna var kontrollerade, vilket innebär att det finns en jämförelsegrupp vars deltagare får samma behandling förutom produkten som testas. De var också dubbelblinda, vilket innebär att varken deltagaren eller utredaren visste vem som fick den medicintekniska produkten och vem som fick en jämförelseprodukt. Jämförelseprodukten är vanligtvis en skenmedicinsk produkt utan någon aktiv ingrediens (placebo). Även denna tilldelning till grupperna randomiserades, d.v.s. slumpmässigt.

Långtidsstudie över 12 månader

I en långtidsstudie över 12 månader fick 50 deltagare L112 (2 x 2 tabletter dagligen) och 50 deltagare fick placebo. Alla 100 deltagare ombads att minska sitt kaloriintag och träna mer. Dessa beteendeförändringar efterfrågades var tredje månad. 49 deltagare från L112-gruppen avslutade studien, 48 från placebogruppern, tre deltagare (1 från L112-gruppen och 2 från placebogruppern) drog sig ur studien. Inom ett år gick patienterna som använde L112 ner i genomsnitt över 12 kg (12,7 %). I placebogruppern var det bara 8 kg (8,4%). Midjemåttet minskade med cirka 13 cm med L112 och med 10,2 cm i placebogruppern. Dessa skillnader var statistiskt signifikanta. I båda grupperna uppnåddes den största förändringen under de första 6 månaderna. Dessutom förbättrades vissa blodvärden som betraktas som riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar signifikant bättre med L112 jämfört med kontrollgruppen. Det LDL-kolesterol som anses som kritiskt minskade med 12,9 % i denna studie med L112, medan det i placebogruppern endast minskade med 5,3 %.

Denna högkvalitativa kliniska långtidsstudie visar att användning av L112-produktserien leder till en statistiskt signifikant och kliniskt relevant viktninskning när den används enligt bruksanvisningen. Krav på den kliniska nyttan har uppfyllts: Andelen deltagare som uppnådde en viktninskning på 5 % var signifikant högre i L112-gruppen än i placebogruppern. Målet att uppnå en viktninskning på 5 % uppnåddes tidigare av fler deltagare med L112 än med placebo: Efter 3 månader hade 55 % av deltagarna på L112 och 17 % av deltagarna på placebo uppnått en viktninskning på 5 %. Efter 6 månader hade nästan alla med L112 nått 5 % (98 %), i placebogruppern endast 67 %. Användning av L112-produktserien resulterade i betydligt större viktninskning i L112-gruppen i slutet av studien.

Detta arbete publicerades: 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

Långtidsstudie över 25 månader

107 deltagare undersöktes för denna studie. Alla deltagare skulle äta en lågkaloridiet och träna mer. Deltagarna i L112-gruppen gick ner signifikant 1,8 kg mer än deltagarna i jämförelsegruppen. Viktninskningen var $5,8 \pm 4,09$ kg i L112-gruppen och $4,0 \pm 2,94$ kg i placebogruppern. Efter 25 veckor kunde fler deltagare i L112-gruppen minska sin kroppsvikt med 5 % (64,1 %) än i placebogruppern (42,6 %).

Denna högkvalitativa kliniska studie med en varaktighet på 25 veckor visar att användning av L112-produktserien leder till en statistiskt signifikant och kliniskt relevant viktninskning när den används enligt bruksanvisningen. Den ytterligare fördel som uppnåddes med användningen av L112-produktserien leder till en tydlig överlägsenhet när det gäller att uppnå en viktninskning på 5 %. Detta visar den kliniska fördelen med att använda L112-produktserien utöver grundbehandling.

Detta arbete publicerades: 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.

Jämförelse med orlistat (60 mg)

Orlistat är ett läkemedel som används för att behandla fetma. Det minskar upptaget av fett och därmed upptaget av energi från tarmen genom att hämma fettbrytande enzymer.

I denna studie fick de 64 deltagarna antingen L112 (2 x 2 tabletter) eller, i kontrollgruppen, det receptfria läkemedlet orlistat i en dos på 60 mg. Deltagarna behandlades under 12 veckor. I denna kliniska studie ombads alla deltagare också att äta färre kalorier och träna mer. 64 deltagare undersöktes i två olika studiecentrum i Tyskland och Italien. Skillnaden i viktminskning var statistiskt signifikant: I L112-gruppen tappade deltagarna $6,7 \pm 3,14$ kg och i orlistatgruppen $4,8 \pm 3,14$ kg. Antalet deltagare som kunde minska sin vikt med 5 % var något högre i L112-gruppen (70 %) än i orlistatgruppen (55 %). Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant.

Detta arbete publicerades: 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 tillsammans med formeldiet

120 överviktiga eller adipösa deltagare deltog i denna studie. Studien varade i 12 veckor. Som en grundläggande kostförändring konsumerade alla patienter en måltidsersättning (kost med hög proteinhalt) en gång dagligen. Dessutom tog deltagarna antingen 1 x 2 tabletter L112 eller placebo. Båda grupperna uppnådde betydande viktminskning. I L112-gruppen var viktminskningen $-5,5 \pm 3,8$ kg, medan den i placebogrupperna var $-4,7 \pm 3,9$ kg. I L112-gruppen var viktminskningen 0,74 kg större än i placebogrupperna. Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Den extra tillförseln av L112 var mer effektiv för att minska blodsocker- och blodfettnivåer än formeldieten ensam: HbA1c (ett värde som mäter glukosbelastning över längre tid), totalkolesterol, LDL-kolesterol och blodfetter (TAG) sänktes signifikant mer i L112-gruppen.

Detta arbete publicerades: 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

Jämförelse av L112-tabletter med olika tablettbindemedel

45 överviktiga försökspersoner, 34 män och 11 kvinnor, deltog i denna studie. Under en inledande period på 4 veckor följde alla försökspersoner ett livsstilsförändringsprogram med en minskning av kalori- och saltintag i kosten och ökad träning (standardhantering).

Omedelbart efter denna första period följde en andra period på 4 veckor, under vilken försökspersonerna fortsatte med standardbehandling och även slumpmässigt fick antingen den befintliga produkten (PGA) eller produkten med den nya hjälpämnesformuleringen (PGB). Tabletterna administrerades i samma dos av 4 tabletter på 750 mg vardera (2 x 2) före huvudmåltiderna.

Under de första 4 veckorna minskade kroppsvikten med cirka 1,6 kg i båda grupperna. Under den följande fyra veckors behandlingsfas visade sig en ytterligare, statistiskt signifikant minskning på 3,5 kg (PGA) till 3,7 kg (PGB) i båda grupperna. Även andra mått som midjemått, fettmassa och vissa blodvärden, som ses som en risk för hjärt-kärlsjukdom, minskade jämförbart och signifikant i båda grupperna. Inga biverkningar eller förändringar i avföringen rapporterades, förutom ett fåtal fall av tillfällig uppblåsthet som inte var av klinisk betydelse.

Denna studie visar att de två formuleringarna kan anses vara likvärdiga. Men för att kunna härleda generella uttalanden om effektivitet var studietiden på fyra veckor för kort och försökspersonerna motsvarade endast delvis typiska användare.

Tremånadersstudie med nya tablettbindemedel

Denna studie involverade 150 patienter med övervikt eller fetma vid ett italienskt studiecenter. Alla deltagare fick individuella råd om kost och livsstilsförändringar. Patienterna fick antingen 2 x 2 tabletter på 750 mg från L112-produktserien med nya tablettbindemedel eller 2 x 2 tabletter placebo under en period på 90 dagar. Av de 150 patienterna fullföljde 119 (58 i L112-gruppen, 61 i placebogruppen) studien. Patienter som visade en covid-19-infektion uteslöts från studien.

Trots dessa begränsningar uppnådde patienter med L112 signifikant större viktnedgång än de i placebogruppen: Patienter som tog L112 i 3 månader gick ner i genomsnitt 3,71 kg, medan de som fick placebo bara gick ner 1,12 kg. Båda behandlingarnas tolerabilitet var likartad, utan biverkningar i placebogruppen och ett fall av avföringsstenar i L112-gruppen. Inga förändringar konstaterades för de fettlösliga vitaminerna (A, E, D3 och K1) vid intag av L112.

Sammantaget, med jämförbara livsstilsförändringar, gick patienter med L112 ner minst tre gånger så mycket i vikt som patienter med placebo. Detta är en märkbar förbättring för den ganska korta behandlingsperioden.

Källa:

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

Resultat av användarundersökningen 2020–2023

För att aktivt undersöka säkerhet och användningsförhållanden för L112-produktserien under vardagliga förhållanden samlades användaråterkoppling in genom en internetundersökning. För detta ändamål placerades bilagor med QR-koder i viklådor i olika förpackningsstorlekar. QRkoderna ger tillgång till en internetenkät, där bl.a. uppgifter om användare, säkerhet och intagsförhållanden kan begäras anonymt.

De slutliga uppgifterna från patientundersökningen har funnits tillgängliga sedan slutet av 2023. Även om detta bara är data från en användarundersökning ligger prestationsresultaten inom intervallet för de värden som bevisats i kliniska studier. Det kan därför antas att de resultat som uppnås i kliniska studier även kan uppnås under vardagliga förhållanden. Frekvensen av rapporterade biverkningar visar att förhållandet mellan nytta och risk förblir oförändrat fördelaktigt.

Pågående observationer efter utsläppande på marknaden

För att aktivt kunna fastställa säkerhet och förhållanden vid intag för L112-produktserien under vardagliga förhållanden kommer återigen återkoppling från användare att inhämtas i form av en onlinenkät. Under första halvåret 2024 har QR-koder bifogats i vikbara lådor av olika förpackningsstorlekar med receptur 2020. Precis som i användarundersökningen 2020 ger QR-koderna åtkomst till ett onlineformulär där uppgifter om användare, säkerhet och förhållanden vid intag samlas in anonymt.

Rapporter om biverkningar och säkerhet utvärderas regelbundet så att lämpliga åtgärder kan vidtas.

Övergripande sammanfattning av klinisk prestanda och säkerhet

Det avsedda ändamålet enligt L112-serien:

Lipidbindare

- till viktninskning
- till viktkontroll

med en åtföljande effekt som sänker LDL-kolesterol

hos målgruppen

Vuxna med ett kroppsmasseindex (BMI) på 25 och mer

för indikationen

För behandling av övervikt och fetma

är tydligt bevisat av identifierade och utvärderade kliniska data. Användningen av L112-produktserien resulterar i klart påvisbara, kliniskt relevanta viktninskningseffekter för denna patientgrupp. Den kliniska nytta som uppnås är större än den som vanligtvis uppnås med receptfria läkemedel. Detta på grund av den rent fysikaliska verkningsmekanismen hos polyglukosamin. Denna effekt är oberoende av de använda tablettbindemedlen, vilket gör att även formuleringen från 2020 kan hävda samma avsedda ändamål och indikation.

Riskerna förknippade med användningen av L112-produktserien ignoreras nästan helt och är begränsade till möjliga milda, tillfälliga försämringar av matsmältningskanalen, som kan jämföras med en kost rik på fiber.

Denna gynnsamma risk-nytta-profil gör att L112-produktserien kan användas under grundbehandling för övervikt och fetma.

6. Behandlingsalternativ

Diskutera alternativa behandlingsmetoder med en läkare eller apotekspersonal som kan ta hänsyn till din personliga situation.

Behandlingen för viktkontroll omfattar två huvudsakliga faser: En fas av viktninskning och en fas av långsiktig stabilisering av kroppsvikten. Båda är viktiga för långsiktig behandlingsframgång.

Det finns två grundläggande behandlingsgrupper för behandling av övervikt och fetma:

- konservativa behandlingar och
- invasiva behandlingar.

Invasiva behandlingar (endoskopiska ingrepp som magballonger eller operationer för att behandla fetma) rekommenderas endast av det tyska Obesity Societys riktlinjer för personer med fetma klass III (BMI ≥ 40 kg/m²) eller klass II (BMI 35,0 - 39,9 kg/m²) med viktiga sjukdomar orsakade av fetma rekommenderas.

Konservativ behandling av övervikt och fetma

Grundbehandling för all behandling av övervikt och fetma består av kost, träning och beteendeförändring. Hur mycket vikt som kan gå ner genom grundbehandling beror mycket på exakt vilka åtgärder som vidtas. Riktlinjerna ser en hälsovinst av en viktninskning på mer än 5 % av den ursprungliga vikten hos personer med ett BMI på upp till 35 kg/m².

Kostrådgivning ger en genomsnittlig viktninskning på 6 % på 12 månader. Detta visade en undersökning som samlade in och analyserade data från flera olika studier (metaanalys).

Genom att använda formeldieter kan mängden kalorier som konsumeras vara betydligt mer begränsad. Formeldieter består vanligtvis av färdiga drycker eller matpulver som kan blandas med vätska. De ersätter enskilda måltider helt eller delvis. Genom att använda formeldieter under medicinsk övervakning uppnådde 77 % av deltagarna en viktninskning på mer än 5 % inom ett år, och nästan hälften av deltagarna uppnådde en viktninskning på mer än 10 %. I en annan studie resulterade mycket kraftig begränsning av kaloriintaget genom formeldieter i en viktninskning med 16,1 %, och kraftig begränsning resulterade i en minskning med 9,7 %.

Viktninskningens omfattning av under grundbehandling beror till stor del på omfattningen av de begränsningarna som deltagarna måste acceptera.

Studier som sammanfattar olika studier visar att minskat fettintag utan ytterligare åtgärder leder till något lägre vikt, BMI, midjemått och procentuellt kroppsfett. Detta understryker vikten av att minska fettintaget i kosten för behandling av övervikt och fetma. Konceptet för L112-produktserien börjar exakt vid denna punkt.

Stödjande behandlingsalternativ

Denna grundbehandling kan kompletteras med olika andra konservativa behandlingar, som specialiserade kostterapi, färdigmat, kosttillskott, medicintekniska produkter eller läkemedel. Grundbehandling rekommenderas allmänt för att förebygga fetma. Det bör noteras att i allmänhet endast behandlingar vars effektivitet och säkerhet har bevisats i kliniska studier bör användas. På grund av begränsade kliniska data finns det inga allmänna rekommendationer från specialistföreningar (t.ex. DAG German Obesity Society) för användning av kosttillskott och medicintekniska produkter. Om det finns data om effektivitet och säkerhet för medicintekniska produkter, kan deras användning för viktninskning hos överviktiga eller adipösa personer enligt expertgruppernas åsikt vara meningsfull.

Stödjande behandling med läkemedel

DAG-riktlinjerna beaktar endast behandling med läkemedel för patienter med fetma (BMI $\geq$ 30 kg/m²) eller för överviktiga patienter (BMI $\geq$ 25 kg/m²) med viktiga komorbiditeter som ett komplement till näringsåtgärder och fysisk träning.

Bland de konservativa metoderna är användningen av läkemedel den med potentiellt högst risker på grund av den farmakologiska effekten och tillhörande biverkningar. Därför, enligt specialistföreningarnas konsensus, är detta tillvägagångssätt inte vettigt för överviktiga personer utan fetmarelaterade sjukdomar (DAG 2014-riktlinjerna). Denna rekommendation bryts endast där säkerhetsprofilen för läkemedelsbehandling har visat sig vara mycket låg. Den aktiva ingrediensen orlistat drogs tillbaka från receptkraven i hela Europa 2009 på grund av sin gynnsamma säkerhetsprofil och är nu tillgänglig för överviktiga och adipösa patienter som en adjuvant behandling under grundbehandling.

Eftersom L112-produktserien baseras på ett rent fysikaliskt verkningsprincip och därmed inte har någon farmakologisk effekt, och interaktionen med patientens kropp är begränsad till magtarmkanalen, undviks de nackdelar som är förknippade med farmakologiska behandlingar.

7. Föreslagen användarprofil och utbildning

L112-produkt används av slutanvändaren i hemmiljön eller i vardagen. L112-produkterna är receptfria. Användningen sker utan vårdpersonals inblandning och inte i en klinisk miljö. Bruksanvisningen innehåller all viktig information för användaren.