

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci přípravků řady L112

Referenční číslo SSCP od výrobce: L112_311_V4

1. Identifikace přípravku a obecné informace

1.1. Obchodní název přípravku

Variety přípravků řady L112 mohou být prodávány pod následujícími obchodními názvy: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect

1.2. Název a adresa výrobce

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Německo

1.3. Jednotné registrační číslo výrobce SRN

DE-MF-000006199

1.4. Základní UDI-DI

426010333L112T4

1.5. Popis nomenklatury zdravotnických prostředků

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

1.6. Třída přípravku

Třída III

1.7. Rok vydání prvního certifikátu (CE) pro přípravek

2001

1.8. Zplnomocněný zástupce

Nevztahuje se

1.9. Oznámený subjekt

TÜV SÜD Product Service GmbH, 0123

2. Zamýšlené použití přípravku

2.1. Určený účel

Přípravky řady L112 jsou vazače lipidů pro hubnutí, pro kontrolu hmotnosti s doprovodným účinkem na snížení LDL cholesterolu.

Přípravky řady L112 snižují stravitelnost lipidů fyzikální vazbou, což vede ke snížení příjmu kalorií. Proto podporuje hubnutí, udržení úbytku hmotnosti a snižování LDL cholesterolu.

2.2. Indikace a cílová skupina

Pro léčbu nadváhy a obezity

Přípravky řady L112 jsou určeny pro dospělé s indexem tělesné hmotnosti (BMI) vyšším než 25 v kombinaci s nízkokalorickou dietou.

Doporučené dávkování:

2 tablety dvakrát denně.

Tablety užívejte celé a zapijte dostatečným množstvím nízkokalorické tekutiny (alespoň 250 ml), aby se zajistilo jejich vstřebání do žaludku. Protože se u přípravků řady L112 jedná o prostředky s vysokým obsahem vlákniny, dbejte na dostatečný příjem tekutin, alespoň 2 litry denně.

Pro kontrolu hmotnosti lze dávku snížit na 2 tablety denně.

2.3 Kontraindikace

Přípravky řady L112 by neměly užívat:

- lidé se známou alergií na korýše nebo na kteroukoli složku prostředku
- lidé s podváhou (BMI <18,5 kg/m²)
- těhotné a kojící ženy
- lidé s chronickou zácpou, střevní neprůchodností atd. a
- při dlouhodobém užívání léků, které snižují střevní aktivitu

3. Popis přípravku

3.1 Popis přípravku

Přípravky řady L112 zahrnují bikonvexní tablety o hmotnosti 500 mg nebo 750 mg. Procentuální zastoupení složek je pro obě velikosti stejné. To znamená, že tableta o síle 750 mg obsahuje o 50 % více aktivní vlákniny. Pro osoby s hmotností nad 75 kg doporučujeme větší variantu.

Složení:

Účinná látka: polyglukosamin L112 (73 %): Specifikace L112 β-1,4-polymeru D-glukosaminu a N-acetyl-D-glukosaminu z krunýřů korýšů

Pomocné látky: Kyselina askorbová, kyselina vinná, tabletovací pomocné látky (rostlinný stearát hořečnatý, rostlinná celulóza, síran sodný, oxid křemičitý)

Tyto tablety jsou baleny v blistrech. Blistry jsou spolu s návodem k použití baleny ve skládací krabici.

Hlavní složkou přípravků řady L112 je nestravitelná aktivní látka polyglukosamin L112. Je přírodního původu a díky své vysoké schopnosti vázat tuky dokáže v trávicím traktu vázat velké množství lipidů (tuků, mastných kyselin a cholesterolu). Absorpce tuků střevní stěnou, která normálně probíhá velmi efektivně v tenkém střevě, je v přítomnosti polyglukosaminu L112 významně snížena. Přípravky řady L112 primárně ovlivňuje obezitu způsobenou stravou s vysokým obsahem tuku, jako je tučné maso, klobásy, máslo, sýr, chipsy, ořechy, koláče nebo smažená jídla. Jiné složky potravy, jako je cukr, sacharidy, bílkoviny nebo alkohol, nejsou vázány; tyto kalorie by měly být sníženy, jinak by byly pro tělo plně dostupné.

Užívání přípravků řady L112 s jídly bohatými na vitamíny (např. salát, zelenina) obsahujícími vysoce kvalitní oleje nebo omega-3 mastné kyseliny (losos atd.) se nedoporučuje, protože vitamíny rozpustné v tucích a esenciální mastné kyseliny se mohou částečně vázat.

3.2 Odkaz na předchozí varianty

Přípravky řady zdravotnických prostředků L112 byly poprvé uvedeny na trh v roce 2001 jako zdravotnický prostředek s označením CE společností Biomedica Pharma-Produkte GmbH po dokončení postupu posouzení shody oznámeným subjektem mdc medical device certification GmbH (CE 0483). Od té doby se kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek polyglukosaminu L112, kyseliny askorbové a kyseliny vinné nezměnilo.

V roce 2003 byl přípravek překlasifikován a byl dokončen postup posouzení shody pro přípravek třídy III.

Od roku 2005 je výrobcem společnost Certmedica International GmbH.

Když byl v roce 2012 výrobní proces převeden na přímé lisování, bylo vynecháno pouze použití granulačních pomocných látek, receptura tablet zůstala nezměněna.

V roce 2017 byly přípravky řady rozšířeny o tabletu s celkovou hmotností 750 mg, jejíž relativní složení je shodné se složením bikonvexní tablety 500 mg.

Postup posouzení shody podle nařízení (EU) 2017/745 byl úspěšně dokončen s ohledem na technickou dokumentaci v říjnu 2021 a s ohledem na řízení kvality v únoru 2022 pro obě verze (bikonvexní tableta 500 mg; bikonvexní tableta 750 mg).

Od května 2023 se pro obě velikosti tablet používá mírně upravené složení pomocné látky, které bylo posouzeno jako ekvivalentní. Pomocné látky v tabletách, sodná sůl kroskarmelózy a povidon, se již nepoužívají; nyní se používá síran sodný. Složení uvedené v bodě 3.1 odpovídá tomuto upravenému složení.

Přípravky řady L112 jsou prodávány v různých variantách (velikosti balení, národní jazyky, obchodní názvy, množství účinné látky). Prodejní aktivity společnosti Certmedica GmbH se zaměřují na Německo a Rakousko. Kromě toho bylo v posledních 20 letech dodáváno místním distribučním společnostem ve 44 zemích.

Od roku 2001 se variant přípravků řady L112 prodalo mnoho milionů balení a prokázaly se jako bezpečné a efektivní.

3.3 Popis příslušenství, se kterým má být přípravek používán

Zdravotnické prostředky přípravků řady L112 se užívají bez jakéhokoli dalšího příslušenství.

3.4 Popis dalších přípravků nebo zařízení, s nimiž je přípravek určen k použití v kombinaci

Zdravotnické prostředky přípravků řady L112 nejsou určeny k použití v kombinaci s jinými přípravky nebo zařízeními.

4. Rizika a varování

4.1 Rizika a nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky

Užívání přípravků řady L112 může dočasně způsobit změnu konzistence stolice. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny zažívací potíže (zácpa, nadýmání, pocit plnosti), zejména v důsledku nedostatečného příjmu tekutin. Nežádoucí účinky v místě účinku – gastrointestinálním traktu – se vyskytují jako ojedinělé případy s mírným průběhem. Četnost je menší než 1:10 000 na prodané balení.

Alergické reakce na některou ze složek nebo v případě existující alergie na roztoče v domácím prachu jsou možné ve velmi vzácných případech (mezi příznaky může patřit: vyrážka, otok, svědění, nevolnost, zvracení, průjem).

Nežádoucí účinky s příznaky alergické reakce se vyskytují jako ojedinělé případy s mírným průběhem. Četnost je menší než 1:10 000 na prodané balení.

U přípravků řady L112 nebyla v dosavadní historii uvedení na trh hlášena žádná závažná alergická reakce; výzkum v oblasti řízení rizik neodhalil žádné důkazy o souvislosti mezi anafylaktickým šokem a perorálním požitím chitosanu.

Teoreticky je však taková reakce představitelná u osob alergických na koryše. Přípravky řady L112 jsou proto kontraindikovány u osob se známou přecitlivělostí nebo alergickými reakcemi na koryše nebo na kteroukoli jinou složku přípravku.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou mírné a přechodné gastrointestinální potíže a intolerance.

Následující tabulka ukazuje četnost hlášených nežádoucích účinků ve vztahu k balením uvedeným na trh.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky spojené s přípravky L112

Kód IMDRF	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 (gastrointestinální potíže)	<0,02 %	0,0027 %	0,0045 %	0,0034 %	0,0032 %
E04 (alergická reakce)	<0,02 %	0,0006 %	0,0011 %	0,0012 %	0,0012 %
E23 (celková pohoda)	<0,02 %	0,0008 %	0,0004 %	0,0008 %	0,0014 %
E24 (ostatní)	<0,02 %	0,0006 %	0 %	0,0001 %	0 %
A02 (technický nedostatek)	<0,02 %	0,0004 %	0,0013 %	0,0004 %	0,0005 %

*IMDRF = International Medical Device Regulators Forum zveřejňuje kódy pro klinické příznaky, symptomy a stavy za účelem kategorizace událostí souvisejících se zdravotnickými prostředky.

Hlášené nežádoucí účinky jsou vzácné a ojedinělé případy. Není patrné žádné shlukování ani trend. Hlášené nežádoucí účinky byly mírné a reverzibilní.

Interakce:

Vzhledem k schopnosti přípravků řady L112 vázat tuky se mohou kromě tuků z potravy vázat i farmaceutické léčivé látky rozpustné v tucích (jako jsou antiepileptika, léky na ředění krve, hormonální přípravky, antikoncepční pilulky) nebo vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K). Dostupnost v tucích rozpustných (lipofilních) účinných látek může být snížena. V tomto případě se doporučuje dodržet mezi užitím přípravků L112 odstup alespoň čtyři hodiny.

Užívání přípravků řady L112 s jídly bohatými na vitamíny (např. salát, zelenina) obsahujícími vysoce kvalitní oleje nebo omega-3 mastné kyseliny (losos atd.) se nedoporučuje, protože vitamíny rozpustné v tucích a esenciální mastné kyseliny se mohou částečně vázat.

Neexistují žádné důkazy o interakcích mezi přípravky L112 a léčivými přípravky. Dvě klinické studie s přípravky řady L112 hodnotící tuto vlastnost několika léčivých látek relevantních v klinické praxi neodhalily žádné důkazy o relevantním riziku. Aby se však minimalizovalo riziko takových interakcí, doporučuje se dodržet odstup alespoň čtyři hodiny mezi užitím přípravku řady L112 a užitím jiných léků.

Pokud se objeví nežádoucí účinky nebo interakce, doporučuje se přerušit užívání přípravků řady L112 a v případě potřeby se poradit s lékařem nebo lékárníkem. Pokud si všimnete závažného zhoršení svého zdravotního stavu v souvislosti s užíváním přípravků řady L112, oznamte to prosím výrobci Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Německo a příslušnému úřadu.

4.2 Varování a bezpečnostní opatření

Výstražná upozornění:

Přípravky řady L112 by měly být užívány pouze po konzultaci s lékařem v následujících případech:

- dlouhodobé užívání léků
- závažná onemocnění trávicího traktu a po operacích trávicího traktu
- staří lidé (nad 80 let)

Uchovávejte mimo dosah dětí. S vlákninou živočišného původu.

Bezpečnostní opatření:

Tablety užívejte celé a zapijte dostatečným množstvím nízkokalorické tekutiny (alespoň 250 ml), aby se zajistilo jejich vstřebání do žaludku. Vzhledem k tomu, že přípravky řady L112 mají vysoký obsah vlákniny, dbejte prosím na dostatečný příjem tekutin, alespoň 2 litry denně.

Aby byla zajištěna potřeba esenciálních mastných kyselin a vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E a K), doporučujeme užívat přípravky řady L112 pouze při 2 ze 3 hlavních jídel. Aby toho bylo dosaženo, mělo by se konzumovat alespoň jedno jídlo denně s kvalitními oleji, které organismu dodávají vitamíny rozpustné v tucích a esenciální mastné kyseliny.

Riziko, že přípravky řady L112 mohou zhoršit vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E a K), lze považovat za nízké. Pacientům však může být doporučeno užívat multivitaminové doplňky, aby si zajistili dostatečný příjem vitamínů. To je běžné u srovnávacích léků, které také ovlivňují absorpci lipidů.

4.3 Další relevantní bezpečnostní aspekty, včetně shrnutí všech opatření (FSCA včetně FSN)

FSCA:

7. 8. 2008

Číslo případu BfArM: 2977/08; Číslo zprávy NCA: DE-BfArM-2008-09-22-119 Stažení z důvodu mikrobiální kontaminace překračující limitní hodnotu

Dotčené šarže byly kompletně staženy z trhu a zničeny a byla provedena analýza hlavní příčiny. Byla zavedena rozšířená a dodatečná opatření k zajištění mikrobiologické bezpečnosti v celém výrobním procesu. Byly provedeny další testy ve výrobním procesu.

FSN:

žádné

5. Shrnutí klinického hodnocení a následného klinického sledování po uvedení na trh

5.1 Souhrn klinických údajů pro ekvivalentní přípravek

Data z jiných přípravků nebyla použita k určení účinnosti.

5.2 Souhrn klinických údajů z provedených studií

5.2.1 Studie Cornelli et al. 2017

Popis studie

Cornelli et al. popsali dvojité zaslepenou, randomizovanou a placebem kontrolovanou dlouhodobou studii se 100 účastníky obou pohlaví s indexem tělesné hmotnosti (v kg/m^2) >30 až <35 (Cornelli et al. 2017). Skupina 50 účastníků byla po dobu 1 roku léčena zdravotnickými prostředky řady L112 s dávkovacím režimem 2×2 tablety před 2 hlavními jídly denně. Srovnávací skupina dostávala placebo se srovnatelným dávkovacím režimem. Účastníci byli instruováni, aby snížili příjem kalorií o 10 % a zvýšili úroveň fyzické aktivity o 9 metabolicky ekvivalentních hodin týdně. Dodržování diety bylo hodnoceno každé 3 měsíce pomocí týdenního dotazníku [Hodnocení příjmu potravy (FIA) na základě 25 různých porcí jídla]. Sledovány byly také tělesná hmotnost (BW), obvod pasu (WC), krevní tlak (BP), glukóza, lipidy a vysoce citlivý C-reaktivní protein (hs-CRP). Studie byla registrována na clinicaltrials.gov pod číslem U111111292405 (WHO).

Výsledky:

Studie se zúčastnilo devadesát sedm účastníků (49 ve skupině s přípravky řady L112, 48 ve skupině PL).

Pokles tělesné hmotnosti (BW) ve skupině s přípravky řadou L112 byl 12,1 kg (12,7 %) ve srovnání s 8,0 kg (8,4 %) ve skupině PL ($P < 0,05$). Změna tělesné hmotnosti u přípravků řady L112 byla také rychlejší ($P < 0,05$), přičemž úbytek hmotnosti v prvních 6 měsících činil 8,9 kg ve srovnání s 5,6 kg ve skupině s placebem. V druhé polovině experimentu (6–12 měsíců) bylo snížení v obou skupinách méně výrazné (3,2 kg u přípravků řady L112 a 2,4 kg u placeba). Pokles tělesné hmotnosti ve skupině s přípravkem řady L112 byl však opět významný ($P < 0,05$, Tukeyho test). Pouze 17 % (8 ze 49) pacientů ve skupině s placebem dosáhlo po 3 měsících 5% snížení tělesné hmotnosti, zatímco 55 % (27 ze 49) pacientů ve skupině s přípravky řady L112 dosáhlo tohoto snížení; tento rozdíl byl statisticky významný ($\chi^2 = 16,04$, $P < 0,0001$). Po 6 měsících činila procenta 67 %, respektive 98 % ($\chi^2 = 16,43$, $P < 0,0001$).

Snížení BMI bylo podobné snížení tělesné hmotnosti a bylo významné u obou léčebných postupů ($P < 0,05$). Během prvních 6 měsíců bylo snížení BMI ve skupině PG o 3, následovalo pomalejší tempo poklesu, které po 12 měsících dosáhlo 4,3.

Pokles BMI byl ve skupině PL významně nižší ($P < 0,05$) a byl charakterizován plošší křivkou, která po 12 měsících dosáhla poklesu pouze o 2,8. Změna obvodu pasu (WC) dosáhla ve skupině s přípravkem řady L112 13,3 cm a ve skupině s placebem 10,2 cm ($P < 0,05$). V obou případech byl nejrychlejší pokles zaznamenán v prvních 6 měsících.

Je pozoruhodné, že podrobné zaznamenávání příjmu potravy účastníků ukázalo, že stupeň kalorického omezení v této studii byl nízký ve srovnání s jinými klinickými studiemi, které rovněž zkoumaly přípravky řady L112.

Proměnné celkový cholesterol (TC), cholesterol s nízkou hustotou (LDL-C), cholesterol s vysokou hustotou (HDL-C) a triglyceridy (TG) nebyly specifikovány jako primární proměnné. Vzhledem k tomu, že účinnost chitosanu při snižování koncentrací cholesterolu je známá a dobře zdokumentovaná (Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) povoluje propagaci chitosanů pro kontrolu cholesterolu za předpokladu, že denní dávka je ≥ 3 g, bez ohledu na typ chitosanu), neomezuje to hodnotu pozorovaných výsledků. Přestože dávkování polyglukosaminu v této studii bylo mnohem nižší než doporučení EFSA a příjem cholesterolu byl pravděpodobně snížen souběžnou dietou, ve skupině s přípravkem L112 bylo pozorováno významně vyšší snížení hladin TC, LDL-C a TG.

Závěr autorů:

Bylo zjištěno, že přípravky řady L112 jsou účinnější než placebo při snižování tělesné hmotnosti, obvodu těla, glukózy, krevního tlaku, plazmatických lipidů a hs-CRP u středně obézních jedinců, u kterých došlo k 10% snížení kalorického příjmu a mírnému zvýšení fyzické aktivity. Monitorování stravy pomocí FIA bylo účinným nástrojem pro podporu dodržování diety.

Zdroj:

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

Shrnutí:

Tato vysoce hodnotná, dlouhodobá klinická studie dokazuje, že užívání přípravků řady L112 vede ke statisticky významnému a klinicky relevantnímu snížení hmotnosti, pokud jsou užívány jak je popsáno

v návodu k použití. Požadavky na klinický přínos byly splněny: Podíl subjektů, kteří dosáhli 5% úbytku hmotnosti, byl ve skupině s léčivým přípravkem významně vyšší než ve skupině s placebem; více subjektů dosáhlo tohoto cíle dříve. Užívání přípravků řady L112 vedlo na konci studie k výrazně většímu úbytku hmotnosti ve skupině s léčivým přípravkem. Schopnost přípravků řady L112 snižovat hladinu cholesterolu byla také prokázána.

5.2.2 Studie Willers et al. 2012

Popis studie

Willers (Willers et al. 2012) do této studie zahrnul 120 subjektů s nadváhou a obezitou. Jako zásadní změnu ve stravování pacienti konzumovali jednou denně umělou stravu bohatou na bílkoviny jako náhradu jídla. Kromě toho polovina účastníků (n=60) užívala jednou denně dvě tablety přípravku řady L112 (skupina F + LA), zatímco druhá polovina (n=60) dostávala dvě tablety placeba (skupina F + P). Další omezení nebo hodnocení kalorického příjmu účastníků nebylo plánováno a/nebo zdokumentováno. Měření byla provedena v týdnech 0, 6 a 12 za účelem zjištění reakce na intervenci.

Výsledky:

Obě skupiny dosáhly vysoce signifikantního ($P < 0,001$) úbytku hmotnosti (skupina F + LA: $-5,5 \pm 3,8$ kg oproti skupině F+P: $-4,7 \pm 3,9$ kg, populace s plnou analýzou (FAS). Úbytek hmotnosti ve skupině F + LA byl o 0,74 kg vyšší než ve skupině F + P, ačkoli rozdíl mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný.

Ve skupině F + LA došlo k významnému poklesu HbA1c ($P < 0,01$), celkového cholesterolu ($P < 0,001$), LDL cholesterolu ($P = 0,002$) a triacylglycerolu ($P = 0,001$), zatímco ve skupině F + P nedošlo k žádným změnám. Studie prokázala, že umělá výživa samotná nebo v kombinaci s přípravky řady L112 (2 tablety jednou denně) účinně přispívá k úbytku hmotnosti. Dodatečné podávání přípravků řady L112 bylo účinnější ve snižování parametrů glukózy a lipidů než samotná umělá výživa.

Závěr autorů:

Závěr autorů:

Klinická studie ukazuje, že mírné užívání strategie nahrazování jídla vedlo k významnému úbytku klinicky relevantní tělesné hmotnosti během dvanácti týdnů. Dodatečné podávání tablet adsorbujících lipidy obsahujících polyglukosamin v přípravcích řady L112 (2 tablety jednou denně) k jednomu jídlu denně prokázalo další mírný, ale nevýznamný úbytek hmotnosti ve srovnání s placebem. Snad důležitější než úbytek hmotnosti je skutečnost, že tato léčebná metoda měla příznivé účinky na metabolismus sacharidů a lipidů, což vedlo k významnému snížení HbA1c, inzulínu, TC, LDL-C a TAG.

Zdroj:

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

Shrnutí:

Ačkoli tato klinická studie neprokázala účinnost přípravků řady L112 při léčbě obezity, nezpochybňuje to deklarované zamýšlené použití zdravotnického prostředku, jelikož pacientům bylo podáno pouze poloviční množství přípravků řady L112, jak je tomu v případě léčby obezity. Nicméně ve skupině s přípravkem

L112 byl pozorován mírný, ale ne statisticky významný pokles hmotnosti ve srovnání se skupinou s placebem. Tento výsledek ukazuje, že deklarovaný účel podpory kontroly hmotnosti je podpořen klinickými údaji.

5.2.3 Studie Pokhise et al., 2015

Popis studie:

Pokhis et al. použili randomizovaný, dvojitě zaslepený, placebem kontrolovaný design ve dvou studijních centrech (Pokhis et al. 2015). Účastníci dodržovali standardní léčbu (ST), která zahrnovala kombinaci nízkokalorické diety dosažené denním kalorickým deficitem (500 kalorií) a zvýšenou denní fyzickou aktivitou (7 MET-h/týden). Pacienti byli randomizováni do skupin, kde dostávali standardní léčbu plus placebo (ST + PL) nebo standardní léčbu plus přípravky řady L112 (ST + PG). Účastníci byli instruováni, aby užívali 2 × 2 tablety před dvěma nejtuchnějšími jídly po dobu nejméně 24 týdnů. Primárními sledovanými parametry byly tělesná hmotnost, BMI, obvod pasu a čas potřebný k 5% redukci tělesné hmotnosti (5R).

Výsledky:

Z původně zařazených 115 pacientů šest nesplňovalo kritéria pro zařazení do studie podle BMI a dva se zúčastnili pouze návštěv za účelem zařazení. Těchto osm pacientů bylo vyloučeno z populace s léčebným záměrem (ITT). Průměrný úbytek hmotnosti během 25 týdnů v populaci ITT (N=107) byl $5,8 \pm 4,09$ kg ve skupině ST + PG oproti $4,0 \pm 2,94$ kg ve skupině ST + PL ($p_U = 0,023$; $p_t = 0,010$). Po 25 týdnech dosáhlo 34 účastníků ve skupině ST + PG (64,1 %) 5% snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s pouze 23 účastníky ve skupině ST + PL (42,6 %) (ITT) (Fisher $p = 0,033$). Účinnost snižování hmotnosti pomocí hypokalorických diet se ukázala jako účinná. Dodatečný účinek PG v kombinaci se standardní léčbou je schopen vést k výrazně lepšímu úbytku hmotnosti než placebo. Externí validita hlášených dat a zjištění je zajištěna skutečností, že skupina ST + PL zaznamenala úbytek hmotnosti srovnatelný s úbytkem hmotnosti dosaženým pomocí nutriční intervence úrovně 1, jak ji popisují odborníci z příslušných asociací (Německá společnost pro obezitu 2019).

Závěry autorů:

Účastníci léčení ST + PG vykazovali významný další úbytek hmotnosti o 1,8 kg ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou ST + PL.

Zdroj:

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.

Shrnutí

Tato vysoce hodnotná 25týdenní klinická studie dokazuje, že užívání přípravků řady L112 vede ke statisticky významnému a klinicky relevantnímu snížení hmotnosti, pokud je popsáno v návodu k použití. Další výhoda dosažená použitím přípravků řady L112 vede k jasně rozpoznatelné převaze v dosažení cílového kritéria 5% snížení hmotnosti. To ukazuje klinický přínos používání přípravků řady L112 navíc k základní terapii.

5.2.4 Studie Stoll et al. 2017

Popis studie:

Do dvojité zaslepené studie provedené ve dvou studijních centrech (Stoll et al. 2017) bylo zařazeno šedesát čtyři subjektů s nadváhou nebo obezitou. Jedno centrum se nacházelo v Německu [Centrum 1] a druhé v Itálii [Centrum 2]. Subjektům (26 v Centru 1 a 38 v Centru 2) bylo doporučeno udržovat kalorický deficit přibližně 2000 kilojoulů/den a zvýšit fyzickou aktivitu na 3 metabolicky ekvivalentní hodiny (MET h)/den. V obou centrech byly subjekty randomizovány a léčeny přípravky řady L112 (2 tablety × 2) nebo orlistatem (1 tobolka × 3) po dobu 12 týdnů. Aby bylo zajištěno úspěšné zaslepení pacientů i lékařů, byl použit double dummy design, a to i přes odlišné lékové formy léčivého přípravku a placebo. Každý účastník musel užít dvě tablety a jednu tobolku před každým ze tří hlavních jídel dne (snídaně, oběd, večeře). Aby bylo zajištěno dodržování doporučeného dávkování, pacienti ve skupině s přípravky řady L112 dostávali ráno tablety placebo, což vedlo k dávce 2 × 2 tablety léčivého přípravku. Úbytek hmotnosti byl považován za hlavní proměnnou spolu se snížením tělesné hmotnosti o 5 procent (%) (5R). Index tělesné hmotnosti (BMI) a obvod pasu (WC) byly použity jako sekundární proměnné.

Výsledky

Mezi oběma skupinami byl významný rozdíl v úbytku hmotnosti: 6,7 ±3,14 kilogramů (kg) ve skupině s přípravky řady L112 oproti 4,8 ±2,24 kg ve skupině s orlistatem (t-test p <0,05). Snížení BMI a obvodu pasu bylo také konzistentnější při léčbě přípravkem řady L112 než při léčbě orlistatem (t-test p <0,05). Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v počtu subjektů, které dosáhly 5R (70 % u přípravků řady L112 a 55 % u skupiny s orlistatem; chí-kvadrát p > 0,05). Podávání přípravků řady L112 po omezení energetického příjmu a zvýšené fyzické aktivitě snižuje tělesnou hmotnost, BMI a obvod pasu (WC) účinněji než orlistat. Přestože obě skupiny byly instruovány, že mají dodržovat nízkokalorickou dietu spolu se zvýšenou fyzickou aktivitou, byl ve skupině s přípravkem řady L112 pozorován další úbytek hmotnosti o 1,6 kilogramu (kg) ve srovnání se skupinou s orlistatem (6,2 ±3,46 oproti 4,6 ±2,36 kg) v obou centrech, a to i přes vyšší konzumaci sacharidů v Itálii (Centrum 2).

Závěry autorů:

Typická italská strava má obvykle vysoký obsah sacharidů, zatímco Němci mají tendenci konzumovat jídla s vyšším obsahem tuku. To vede k předpokladu, že přípravky řady L112 omezují vstřebávání tuků i sacharidů, což by vysvětlovalo srovnatelný efektivní úbytek hmotnosti u italských účastníků.

Zdroj:

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.

Shrnutí:

Tato vysoce hodnotná 12týdenní klinická studie prokazuje, že podávání přípravků řady L112 dle dávkovacího režimu popsaného v návodu k použití snižuje tělesnou hmotnost, BMI a obvod pasu (WC) účinněji než schválený lék orlistat. Výsledky úbytku hmotnosti neboli hubnutí (5R) dosažené s kontrolou s léčivou látkou jsou v rozmezí popsaném jako očekávaný účinek léku. To ukazuje zásadní vhodnost

designu studie pro stanovení klinických účinků. Studie prokázala vynikající klinický přínos přípravků řady L112, pokud jde o redukci hmotnosti. Účinky dosažené s přípravky řady L112 pro parametr 5R měly také tendenci být lepší, ale rozdíl nebyl statisticky významný.

5.2.5 Studie Belcaro et al. 2020

Popis studie:

Bylo vybráno 58 subjektů s nadváhou a BMI >26 <30, z nichž 45 bylo zařazeno do studie: 34 mužů a 11 žen ve věku 40 až 50 let. Studie začala úvodní fází v délce 4 týdnů, během níž byli účastníci náhodně rozděleni do dvou skupin po 23 a 22 subjektech. Obě skupiny dodržovaly identický standardní protokol léčby (SM), který zahrnoval doporučení týkající se stravy a denní aktivity, snížení soli (NaCl) a lipidů/tuků ve stravě, zvýšení konzumace zeleniny a ovoce a přijetí zdravějšího životního stylu, který zahrnoval pravidelnou tělesnou aktivitu a zvládání stresu. Doporučovala se rychlá chůze alespoň jednu hodinu denně. Žádná další omezení nebyla požadována.

Bezprostředně po první fázi následovala druhá fáze o délce 4 týdnů, ve které byli subjekty zařazeny do skupiny s polyglukosaminem A (PGA = stávající přípravek řady L112 (750 mg)) nebo skupiny s polyglukosaminem B (PGB = formulace s novým složením pomocné látky (750 mg), rozdíly viz 3.2) a kromě popsaného programu SM dostávaly odpovídající přípravky polyglukosaminu. Dvě polyglukosaminové přípravky byly podávány ve stejné dávce 4 tablet po 750 mg (2 x 2) před hlavními jídly s celkovou denní dávkou 3 g (což odpovídá 2,4 g biopolymeru L112).

Bylo provedeno týdenní hodnocení příjmu potravy (FIA) hlavních složek stravy, včetně příjmu vitamínu A, vitamínu C a vitamínu E.

Hlavními proměnnými analýzy byly tělesná hmotnost (BW), oxidační stres (OS) a hmotnost tělesného tuku (FM %; FM kg). Obvod břicha (OB), lipidy, hladiny glukózy a hladiny hs-CRP byly považovány za pomocné proměnné. Zahrnuty byly i změny stolice.

Výsledky:

Během úvodní fáze byl pozorován významný pokles většiny proměnných. V následující čtyřtýdenní fázi léčby bylo snížení tělesné hmotnosti (BW), obvodu břicha (AC), oxidačního stresu (OS) a hmotnosti tělesného tuku (FM) podobné a statisticky významné u obou lékových forem ($p < 0,05$ ANOVA). FM byla u PGA a PGB významně snížena přibližně o 7 %. Hladiny lipidů a hs-CRP byly také významně sníženy. Výsledky FIA byly v obou skupinách velmi podobné, pokud jde o hlavní proměnné příjmu potravy, a změna stolice byla mezi oběma léčbami nekonzistentní. Kromě několika případů meteorismu, které trvaly pouze jeden den a byly klinicky irelevantní, nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky. Obě přípravky lze považovat za ekvivalentní.

Vzhledem k tomu, že se jedná o aktivně kontrolovanou studii, byla validita designu studie ověřena porovnáním s výsledky klinických studií provedených se stávajícím přípravkem řady L112 v dávce 500 mg. Zprv, snížení tělesné hmotnosti bylo v obou fázích studie (úvodní i kontrolní fázi) poměrně konzistentní,

částečně kvůli dietě (sestavující z omezení soli a sladkých nápojů, zvýšené konzumace ovoce a zeleniny) a změnám životního stylu. Pokud jde o léčbu PGA a PGB, bylo dosaženo konzistentnějšího snížení tělesné hmotnosti než v předchozích studiích, a to i přes velmi krátké trvání léčby.

Úbytek tělesné hmotnosti u obou skupin byl během úvodní fáze přibližně 1,6 kg. Během léčby přípravkem řady L112 došlo k úbytku hmotnosti o 3,5 až 3,7 kg (s PGA a PGB), což naznačuje kumulativní účinek mezi SM a PG, který zřejmě zdvojnásobil účinek podávané diety.

Závěr autorů:

Dvě formulace PGA a PGB vykazovaly téměř podobné snížení BW, OS a FM. Koncentrace hs-CRP byla také snížena, což naznačuje určitou protizánětlivou aktivitu. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky ani změny stolice, s výjimkou velmi malého počtu případů přechodného meteorismu, které byly klinicky irelevantní.

Shrnutí:

Důvodem studie Belcaro (Belcaro et al. 2020) bylo prokázat klinickou ekvivalenci lékové formy s novou pomocnou látkou přípravků řady L112 a stávajícího přípravku řady L112. Aby bylo možné co nejpřesněji zachytit možné rozdíly v efektivitě, byl pomocí komplexních vylučovacích kritérií zajištěn velmi homogenní studijní tým. Navzdory poměrně krátké době trvání studie, která trvala 4 týdny, dosáhlo užívání přípravků řady L112 snížení tělesné hmotnosti, které bylo výraznější než účinky stávajících bikonvexních tablet (500 mg) přípravku řady L112. Absence placebové kontroly neomezuje významnost tohoto výsledku. Vzhledem k tomu, že aplikaci přípravků řady L112 předcházela čtyřtýdenní úvodní fáze s identickými dietními a behaviorálními úpravami, jejichž dodržování bylo rovněž sledováno a dokumentováno, bylo možné odhadnout přídavný účinek dosažený aplikací přípravků řady L112 i bez placebové kontroly. Ukázalo se, že subjekty během fáze užívání přípravků řady L112 zhubly 3,5, respektive 3,7 kg tělesné hmotnosti během 4 týdnů, zatímco úbytek hmotnosti v úvodní fázi, která také trvala 4 týdny, činil u obou skupin pouze 1,6 kg. Úroveň důkazů studie je nicméně omezená kvůli nedostatku odhadů velikosti vzorku, chybějící definici primárních cílových parametrů a krátké době trvání studie.

5.2.6. Studie Rondanelli 2023**Popis studie:**

Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se 150 pacienty s nadváhou a obezitou byla provedena v jednom studijním centru. Obě skupiny dostaly individuální poradenství a písemné pokyny k dodržování nutriční terapie se 3 vyváženými jídly, která pokrývala 100 % energetického výdeje na začátku diety (EEB). Toto bylo vypočítáno pomocí Harrisovy-Benediktovy rovnice (vypočtené pomocí softwaru CASIMET), takže přibližně 30 % energie pochází z tuků, 60 % energie ze sacharidů a 15 % energie z bílkovin (s minimem 0,8 g bílkovin pro ideální hmotnost) s kontrolovaným obsahem sodíku, což odpovídá základu středomořského dietního modelu. Studovaný lék byl přípravek řady L112 s dávkou 4 tablet po 750 mg (2 × 2) podávaných před hlavními jídly s celkovou denní dávkou 3 g (ekvivalent 2,4 g biopolymeru L112). Data byla shromážděna na začátku studie, po 45 dnech a po 90 dnech. Studie byla uvedena na webu clinicaltrials.gov pod číslem NCT04375696.

Výsledky:

Ze 150 zařazených subjektů studii dokončilo 119 (58 ve skupině s přípravkem L112, 61 ve skupině s placebem). Tato poměrně vysoká míra předčasného ukončení studie ve srovnání s dlouhodobou studií Cornelli et al. byla pravděpodobně způsobena epidemií koronaviru. Zaprvé, pacienti, u kterých byla prokázána infekce COVID-19, byli ze studie vyloučeni. Na druhou stranu lze předpokládat, že někteří účastníci studie se vyhnuli návštěvě zdravotnického zařízení potřebné k následné kontrole, což bylo zaznamenáno jako předčasné ukončení účasti bez udání důvodu.

Nicméně jak analýza s léčebným záměrem (ITT), tak analýza dle protokolu (PP) prokázaly významně vyšší úbytek hmotnosti než ve skupině s placebem. Tento účinek však byl srovnatelného rozsahu v analýze Intention To Treat (ITT) (placebo: -1,08 kg; léčivý přípravek: -3,76 kg) v hodnocení dle protokolu (PP) (placebo: -1,12 kg; léčivý přípravek: 3,71 kg), tento účinek byl statisticky významný pouze v analýze dle protokolu. Důvodem tohoto nedostatku statistické významnosti v analýze ITT mohla být vysoká míra předčasného ukončení léčby (placebo: 14; léčivý přípravek: 17). Celkově vzato, úbytek hmotnosti pozorovaný v této studii poněkud zaostává za tím, co se očekávalo od studie ekvivalence Belcaro 2020. I zde je pravděpodobné, že omezení volného pohybu spojená s epidemií COVID-19 ve studované oblasti Itálie vedla ke snížení rozsahu aktivity a fyzického pohybu, což mělo negativní dopad na redukci hmotnosti, jelikož studijní data z Itálie ukazují, že tělesná hmotnost se během pandemie zvýšila. U vitamínů rozpustných v tucích (A, E, D3 a K1) nebyly pozorovány žádné změny.

Hladiny lipidů (celkový cholesterol, LDL, VLDL, HDL, triglyceridy) a hladiny glukosaminu se během studie nezměnily. Pokud jde o hladiny celkového cholesterolu, počet případů vykazujících 10% snížení byl ve skupině užívající léčivý přípravek významně vyšší.

Tolerance obou léčebných postupů byla podobná, bez nežádoucích účinků ve skupině s placebem (0 %) a s jedním případem fekálních kamenů ve skupině s léčivým přípravkem (<2 %).

Závěr autorů:

Ukázalo se, že užívání přípravků řady L112 je nejméně třikrát účinnější než užívání placeba, pokud se podávají za stejných podmínek stravy a fyzické aktivity. To je klinicky relevantní účinnost pro relativně krátkou dobu léčby.

Zdroj:

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

Shrnutí:

Důvodem studie bylo potvrdit klinickou ekvivalenci lékové formy s novou pomocnou látkou přípravků řady L112 se stávajícím přípravkem L112. Přístup této studie je metodologicky vysoce hodnotný. Klinický cílový parametr je jasně definován a na jeho základě byl proveden odhad velikosti vzorku. V této skupině subjektů vedlo užívání přípravků řady L112 k významně většímu úbytku hmotnosti ve srovnání s placebem. Skutečnost, že tento rozdíl je statisticky významný pouze v analýze PP, poněkud omezuje významnost výsledku. Vzhledem k tomu, že jak toto omezení, tak i poměrně malý pozorovaný úbytek hmotnosti lze dobře vysvětlit dopady pandemie COVID-19, tento výsledek, zejména ve spojení s dalšími údaji o složení z roku 2020, prokazuje klinickou ekvivalenci upraveného složení s existujícím přípravkem.

5.3 Shrnutí klinických údajů z jiných zdrojů

5.3.1 Studie Sanhueza et al. 2018

Popis studie:

V této otevřené, nekontrolované studii s 25 obézními pacienty (80 % žen, diabetiků 2. typu nebo prediabetiků, užívajících metformin a nefarmakologickou léčbu) byly přípravky řady L112 užívány po dobu 12 týdnů v kombinaci s dietním plánem a individualizovanou a kontrolovanou fyzickou aktivitou. Byly vyloučeni pacienti s: Novotvary, kardiovaskulární onemocnění, gastrointestinální onemocnění, onemocnění ledvin, alergie a psychiatrické patologie, jako je bulimie a/nebo anorexie. Antropometrické a nutriční parametry byly monitorovány každé dva týdny. Laboratorní hodnoty byly získány na začátku a na konci léčby. Statistická analýza byla provedena pomocí SPSS s využitím průměru, směrodatné odchylky, mediánu a percentilů. Hladina významnosti byla stanovena na $p < 0,05$.

Výsledky

Subjekty dosáhly během 12týdenní studie následujících výsledků: Redukce hmotnosti z 93 ± 18 na 90 ± 19 kg, index tělesné hmotnosti z 35 ± 6 na 34 ± 6 kg/m², obvod pasu ze 109 ± 11 na 105 ± 11 cm a systolický krevní tlak ze 125 ± 12 na 117 ± 11 mmHg ($p < 0,05$). Hladina glukózy v krvi nalačno se snížila ze 100 ± 40 na 96 ± 33 mg/dl, HbA1c ze $7,8 \pm 1,1$ na $7,2 \pm 0,9$ % a triglyceridy ze 151 ± 68 na 126 ± 39 mg/dl ($p < 0,05$). LDL cholesterol se změnil ze 109 ± 34 na 106 ± 30 mg/dl (nehodnoceno).

Závěr autorů:

Použití přípravků řady L112 je bezpečnou a účinnou možností léčby obezity u diabetiků a prediabetiků po dobu 12 týdnů léčby.

Zdroj:

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.

Shrnutí:

Tato nekontrolovaná, otevřená studie má pouze nízkou úroveň důkazů. Vzhledem k tomu, že se jedná o studii iniciovanou výzkumníkem (IIT) a dokumentace studie není výrobcí k dispozici, nejsou k dispozici žádné informace týkající se dietního režimu a kontroly stravy subjektů. Nicméně s použitím přípravků řady L112 bylo dosaženo klinicky relevantního úspěchu v úbytku hmotnosti.

5.3.2 Výsledky uživatelského průzkumu 2020–2023

Bezpečnost a účinnost přípravků řady L112 byly prokázány v klinických studiích (5.2). Aby bylo možné aktivně určit bezpečnost a podmínky příjmu přípravků řady L112 za každodenních podmínek, byla zpětná vazba od uživatelů získána prostřednictvím online průzkumu. Za tímto účelem byly vložky s QR kódy umístěny do skládacích krabiček různých velikostí balení. QR kódy poskytují přístup k online dotazníku, který anonymizovaně shromažďuje údaje o uživatelích, bezpečnosti a podmínkách užívání.

Data z průzkumu mezi pacienty jsou k dispozici od konce roku 2023. I když se jedná pouze o data z uživatelského průzkumu, výsledky jsou v rozmezí hodnot prokázaných v klinických studiích, a proto jsou spolehlivým důkazem, že výsledků dosažených v klinických studiích lze dosáhnout i v každodenních podmínkách.

Četnost hlášených nežádoucích účinků ukazuje, že poměr přínosu a rizika zůstává příznivý.

Výsledky studií z oddílů 5.2 a 5.3 jsou shrnuty v následujících tabulkách. Tabulka 2 poskytuje přehled o úbytku hmotnosti, tabulka 3 poskytuje přehled o změnách hladiny cholesterolu.

Tabulka 2: Shrnutí výsledků studie účinnosti PŘÍPRAVKŮ ŘADY L112 při snižování hmotnosti

Studie	Stručný popis	Kritéria účinnosti		
		Změna tělesné hmotnosti během studie byla větší u léčivého přípravku než u placeba.	Počet pacientů, kteří dosáhli během sledovaného období úbytku hmotnosti o >5 %	Čas na dosažení 5% úbytku hmotnosti
Cornelli, 2017 viz 5.2.1	Srovnání s placebem 12 měsíců	Léčivý přípravek: -12,1 kg (-12,7 %) Placebo: -8 kg (-7,8 %)	Léčivý přípravek po 3 měsících: 55 % (27 z 49) Placebo po 3 měsících: 17 % (8 z 49) Léčivý přípravek po 6 měsících: 98 % Placebo po 6 měsících: 67 %	
Willers, 2012 viz 5.2.2	Srovnání s placebem 1 × 2 tablety 3 měsíce	Léčivý přípravek: -5,46 kg Placebo: -4,72 kg		
Pokhis, 2015 viz 5.2.3	Srovnání s placebem 6 měsíců	Léčivý přípravek: -6,5 kg Placebo: -4,3 kg	Léčivý přípravek: 90 % Placebo: 55 %	Léčivý přípravek: 56 dní (medián) placebo: 119 dní (medián)
Stoll, 2017 viz 5.2.4	Srovnání s orlistatem 60 mg 3 měsíce	Léčivý přípravek: -6,7 kg Orlistat: -4,8 kg	Léčivý přípravek: 70,4 % Orlistat: 54,8 %	
Belcaro, 2020 viz 5.2.5	Srovnání receptur 4 týdny	Stávající přípravek (PGA): -3,5 kg nová receptura (PGB): -3,7 kg		
Rondanelli, 2023 viz 5.2.6	Srovnání s placebem 3 měsíce	Receptura léčivého přípravku 2020: -3,71 kg Placebo: úbytek hmotnosti o 1,12 kg, což je 3krát více než ve skupině s placebem	Ve skupině s léčivým přípravkem byl počet subjektů s úbytkem hmotnosti ≥5 % (14/58) významně vyšší než ve skupině s placebem (6/61).	
Sanhueza, 2018 viz 5.3.1	Pozorování IIT 12 týdnů	Léčivý přípravek: -3 kg		
Průzkum PMCF viz 5.3.2	Doba užívání se liší individuálně	L112 Extra (750 mg): Užívání k redukci hmotnosti: Úbytek hmotnosti u 81 z 87 účastníků (93,2 %), žádný úbytek hmotnosti u 6 z 87 účastníků L112 (500 mg): Užívání k redukci hmotnosti: Úbytek hmotnosti u 83 z 91 účastníků (91,2 %), žádný úbytek hmotnosti u 8 z 91 účastníků	L112 Extra (750 mg): Užívání k redukci hmotnosti: Úbytek hmotnosti o ≥5 % u 42 z 85 účastníků L112 (500 mg) Užívání k redukci hmotnosti: Úbytek hmotnosti o ≥5 % u 42 z 91 účastníků	

Tabulka 3: Dosažené účinky na hladinu cholesterolu ve studiích účinnosti PŘÍPRAVKŮ ŘADY L112

Studie	Vývoj hladiny cholesterolu	
	Celkový cholesterol	Cholesterol LDL
Cornelli, 2017 viz 5.2.1	3 měsíce: Léčivý přípravek: -5,0 % oproti placebo: -1,5 % ($p < 0,05$) 6 měsíců: Léčivý přípravek: -6,6 % oproti placebo: -2,5 % ($p < 0,05$) 9 měsíců: Léčivý přípravek: -9,1 % oproti placebo: -3,5 % ($p < 0,05$) 12 měsíců: Léčivý přípravek: -9,6 % oproti placebo: -4,6 % ($p < 0,05$)	3 měsíce: Léčivý přípravek: -5,4 % oproti placebo: -2,7 % 6 měsíců: Léčivý přípravek: -8,8 % oproti placebo: -2,7 % 9 měsíců: Léčivý přípravek: -12,7 % oproti placebo: -4,5 % ($p < 0,05$) 12 měsíců: Léčivý přípravek: -12,9 % oproti placebo: -5,3 % ($p < 0,05$)
Willers, 2012 viz 5.2.2	Léčivý přípravek: -0,45 mmol/l (-7,4 %) Placebo: -0,04 mmol/l (-0,6 %) ($p = 0,011$)	Léčivý přípravek: -0,30 mmol/l (-7,8 %) Placebo: +0,01 mmol/l (+0,2 %) ($p = 0,013$)
Belcaro, 2020 viz 5.2.5	Skupina PGA (stávající přípravek): 4týdenní úvodní léčba (standardní léčba): 233→218 mg/dL (-6,4 %) 4 týdny PGA + standardní léčba: 218→198 mg/dL (-9,2 %) Skupina PGB (nová receptura): 4týdenní úvodní léčba (standardní léčba): 225→213 mg/dL (-5,3 %) 4 týdny PGB + standardní léčba: 213→194 mg/dL (-8,9 %)	Skupina PGA (stávající přípravek): 4týdenní úvodní léčba (standardní léčba): 147→139 mg/dL (-5,4 %) 4 týdny PGA + standardní léčba: 139→120 mg/dL (-13,7 %) Skupina PGB (nová receptura): 4týdenní úvodní léčba (standardní léčba): 145→136 mg/dL (-6,2 %) 4 týdny PGB + standardní léčba: 136→117 mg/dL (-14,0 %)
Rondanelli, 2023 viz 5.2.6	Receptura léčivého přípravku 2020: 201,75→198,52 mg/dL (-1,6 %) Placebo: 206,13→205,10 mg/dL (-0,5 %) ($p = 0,1294$) Počet účastníků s klinicky významným snížením celkového cholesterolu o >10 % je ve skupině s léčivým přípravkem signifikantně vyšší než ve skupině s placebem ($p = 0,0302$).	Receptura léčivého přípravku 2020: 123,17→121,10 mg/dL (-1,7 %) Placebo: 126,39→127,00 mg/dL (+0,5 %) ($p = 0,1101$)

Účinnost přípravků řady L112 na snižování hmotnosti je prokázána zjištěnými a vyhodnocenými klinickými údaji. Snižování tělesné hmotnosti směrem k normální hmotnosti je spojeno s různými dalšími pozitivními účinky na zdraví, jak je podrobněji vysvětleno níže:

Nadváha a obezita jsou rizikovými faktory pro vznik různých onemocnění. Takto se zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Úbytek hmotnosti o 5–10 % snižuje průměrný krevní tlak a snižuje kardiovaskulární riziko o 25–40 %. S ohledem na toto riziko má doprovodný účinek na snížení LDL cholesterolu další pozitivní účinek. Snižování hmotnosti pomocí přípravků řady L112 přispívá ke snižování rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

Snižování hmotnosti a snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění:

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

Problémy s klouby jsou dalším příkladem negativního dopadu nadváhy a obezity na zdraví. Opotřebením kloubů, měřené degenerací chrupavky v kolenní, postupuje s úbytkem hmotnosti výrazně pomaleji a příznaky se zlepšují. Úbytek hmotnosti o 5 % vedl k 18% zlepšení skóre WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) pro osteoartrózu kolene a kyčle. Autoři systematického přehledu docházejí k závěru: „Vzhledem k bezpečnosti a účinnosti intervencí v oblasti životního stylu, jako je snižování hmotnosti a cvičení, by tyto intervence měly být doporučovány všem pacientům kvůli nízkému riziku poškození.“ (Charlesworth et al. 2019). Snižování hmotnosti díky přípravkům řady L112 pomáhá snižovat opotřebením kloubů.

Snížování hmotnosti a snížení rizika onemocnění kloubů:

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

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

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

5.4 Celkové shrnutí klinické účinnosti a bezpečnosti

Určený účel přípravků řady L112:

Látky vázající lipidy

- pro hubnutí
- pro kontrolu hmotnosti

s doprovodným účinkem na snížení LDL cholesterolu

u cílové skupiny

Dospělí s indexem tělesné hmotnosti (BMI) 25 nebo vyšším

při indikaci

Pro léčbu nadváhy a obezity

je jasně prokázáno identifikovanými a vyhodnocenými klinickými údaji (podrobnosti viz tabulky 2 a 3). Používání přípravků řady L112 vede k jednoznačně prokazatelnému, klinicky relevantnímu přínosu v redukci hmotnosti u této skupiny pacientů. Dosažený klinický přínos je větší než přínos typicky dosahovaný u volně prodejných léků. To je dáno čistě fyzikálním principem účinku polyglukosaminu. Tento účinek je nezávislý na použitých pomocných látkách tablet, takže i receptura z roku 2020 si může nárokovat tento určený účel a indikaci.

Rizika spojená s užíváním přípravků řady L112 jsou téměř zcela zanedbatelná a omezují se na možné mírné, dočasné poškození gastrointestinálního traktu, které je srovnatelné s riziky spojenými s dietou s vysokým obsahem vlákniny (obrázky viz tabulka 1).

Díky tomuto příznivému poměru rizika a přínosu lze přípravky řady L112 používat jako součást základní terapie pro nadváhu a obezitu.

5.5 Probíhající nebo plánované PMCF

Aby bylo možné aktivně určit bezpečnost a podmínky příjmu přípravků řady L112 za každodenních podmínek, bude zpětná vazba od uživatelů znovu získána prostřednictvím online průzkumu. V první polovině roku 2024 byly do skládacích krabiček různých velikostí balení obsahujících složení z roku 2020 vkládány vložky s QR kódy, analogicky k uživatelskému průzkumu z let 2020–2023. QR kódy opět poskytují přístup k online dotazníku, který anonymizovaně shromažďuje data o uživatelích, bezpečnosti a podmínkách užívání. Průzkum bude vyhodnocen, jakmile bude možné předpokládat, že se neočekává žádná další významná odezva. Hlášení o nežádoucích účincích a bezpečnosti jsou pravidelně vyhodnocována, aby mohla být přijata vhodná opatření.

6. Terapeutické alternativy

Z doporučení lékařských profesních asociací a společností ohledně současných možností léčby nadváhy a obezity lze odvodit následující konsensuální názory: Terapie pro kontrolu hmotnosti zahrnuje dvě hlavní fáze: Fázi redukce hmotnosti a fázi dlouhodobé stabilizace tělesné hmotnosti. Obojí je nezbytné pro dlouhodobý terapeutický úspěch.

Existují dvě základní kategorie léčby nadváhy a obezity:

- konzervativní, neinvazivní léčby a
- invazivní léčby.

Invazivní léčba je možností léčby pouze pro osoby s obezitou třídy III nebo II s významnými onemocněními souvisejícími s obezitou (směrnice DAG z roku 2014, směrnice NICE z roku 2016).

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

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

Konzervativní léčba nadváhy a obezity

Základní terapie

Základní terapie jakékoli léčby nadváhy a obezity spočívá v úpravě stravy, fyzické aktivity a chování.

Skutečný úspěch základní terapie velmi závisí na typu přijatých opatření. Velmi málo studií uvádí procentuální snížení hmotnosti, přestože směrnice zdůrazňuje procentuální snížení hmotnosti pro dosažení zdravotního přínosu. Metaanalýza velmi heterogenních studií zjistila 6% snížení během 12měsíčního období s nutričním poradenstvím. Pokud je příjem kalorií výrazně omezen, například používáním umělé výživy, je možné větší snížení: Díky lékařskému dohledu a používání umělých výživ dosáhlo 77 % účastníků úbytku hmotnosti o více než 5 % během jednoho roku a téměř polovina dosáhla úbytku hmotnosti o více než 10 %. S velmi přísným a přísným omezením příjmu kalorií prostřednictvím přípravků nahrazujících jídlo bylo dosaženo úbytku hmotnosti o 16,1 %, respektive 9,7 %. Rozsah úbytku hmotnosti v rámci základní terapie závisí do značné míry na rozsahu omezení, která musí účastníci akceptovat.

Cochraneovy metaanalýzy ukazují, že i snížený příjem tuků bez dalších opatření vede k mírně nižší hmotnosti, BMI, obvodu pasu a procentuálnímu obsahu tělesného tuku, zatímco účastníci neprokázali žádné známky zhoršení sérových lipidů, krevního tlaku ani kvality života. To potvrzuje důležitost snižování příjmu tuků ve stravě pro léčbu nadváhy a obezity. Koncept přípravků řady L112 se zaměřuje právě na tento bod (snížení absorpce lipidů z potravy), což vysvětluje zásadní užitečnost této možnosti léčby.

Směrnice DAG 2014: Berg A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Německá společnost na léčbu obezity. 2014

Metaanalýza základní terapie: 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 s přísným omezením příjmu kalorií: 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

Možnosti adjuvantní léčby

Tuto základní terapii lze doprovázet různými dalšími konzervativními léčbami, jako jsou speciální nutriční terapie, hotové přípravky, doplňky stravy, zdravotnické prostředky nebo léčiva. K prevenci obezity se obecně doporučuje základní terapie. Je třeba poznamenat, že obecně by se měly používat pouze léčebné postupy, jejichž účinnost a bezpečnost byly prokázány v klinických studiích. Vzhledem k omezeným klinickým údajům neexistují žádná obecná doporučení odborných společností týkající se užívání doplňků stravy a zdravotnických prostředků. Pokud jsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti zdravotnických prostředků, profesní sdružení se domnívají, že jejich použití k redukci hmotnosti u osob s nadváhou nebo obezitou může být prospěšné (směrnice Německé asociace zdravotnických prostředků z roku 2014).

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

Farmakologická adjuvantní terapie oproti přípravkům řady L112

Při hodnocení zvažovaných konzervativních přístupů se farmakologické možnosti zvažují pouze u obézních pacientů nebo pacientů s nadváhou s relevantními komorbiditami jako doplněk k dietním opatřením a fyzické aktivitě (směrnice Německé asociace praktických lékařů z roku 2014). Mezi konzervativními přístupy má farmakologický přístup potenciálně nejvyšší rizika kvůli farmakologickému účinku a s ním souvisejícím vedlejším účinkům. Proto se odborné společnosti shodují na svém názoru, že tento přístup není užitečný pro osoby s nadváhou bez onemocnění souvisejících s obezitou (směrnice DAG z roku 2014). Toto doporučení se ruší pouze v případě, že se prokáže, že bezpečnostní profil léčivé terapie je velmi nízký. V roce 2009 byla účinná látka orlistat díky svému příznivému bezpečnostnímu profilu v celé Evropě dostupná bez lékařského předpisu a nyní je k dispozici pacientům s nadváhou a obezitou jako adjuvantní terapie během základní terapie.

Vzhledem k tomu, že přípravky řady L112 nevykazují žádný farmakologický účinek díky svému čistě fyzikálnímu mechanismu účinku a interakce s tělem pacienta jsou omezeny výhradně na gastrointestinální trakt, eliminují se systémové nevýhody adjuvantní farmakologické terapie.

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

7. Navrhovaný profil a školení uživatelů

Přípravky řady L112 používají koncoví uživatelé v domácím prostředí resp. v každodenním životě. Přípravky L112 jsou volně prodejné. Aplikace se provádí bez zapojení zdravotnických pracovníků a nikoli v klinickém prostředí. Návod k použití obsahuje všechny důležité informace pro uživatele.

8. Odkaz na všechny použité harmonizované normy a společné technické normy

- 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. Přehled změn

Číslo revize stručné zprávy	Datum	Změny	Validace oznámeným subjektem
Verze 01	09.06.2021	Vypracování	☒ Ano Jazyk: němčina ☐ Ne
Verze 02	09.03.2022	Aktualizace odkazů na použité harmonizované normy a společné technické specifikace, redakční úprava	☐ Ano Jazyk: němčina ☐ Ne
Verze 03	29.03.2023	Zahrnutí změněných pomocných látek, rozšíření klinických důkazů týkajících se změněných pomocných látek, redakční úprava	☒ Ano Jazyk: němčina ☐ Ne
Verze 04	04.11.2024	Aktualizace, Aktualizace klinických důkazů, redakční úpravy Aktualizace informací v monografii	☒ Ano Jazyk: němčina ☐ Ne

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci určený pacientům je uveden níže:

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci přípravků řady L112

Číslo revize: 04
Datum: 04.11.2024

Tento souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci poskytuje veřejnosti přístup k hlavním aspektům bezpečnosti a klinické funkce přípravků řady L112. Níže uvedené informace jsou určeny pro pacienty nebo laické osoby. Podrobnější souhrn údajů určený pro odborníky naleznete v první části tohoto dokumentu.

Tento souhrn údajů není určen jako doporučení k léčbě jakéhokoli onemocnění nebo zdravotního stavu. S jakýmkoli dotazy týkajícími se léčby vašich onemocnění a stavů nebo užívání přípravků řady L112 se prosím poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Tento souhrn údajů nenahrazuje návod k použití, který je přiložen ke každému balení.

1. Identifikace přípravku a obecné informace

Obchodní název přípravku

Variety přípravků řady L112 mohou být prodávány pod následujícími obchodními názvy: formoline, formoline EXTRA, formoline L112, formoline L112 EXTRA, Sterolsan, Liporeform protect

Název a adresa výrobce

Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Německo

Základní UDI-DI

426010333L112T4

Rok vydání prvního certifikátu (CE) pro přípravek

2001

2. Zamýšlené použití přípravku

Určený účel

Přípravky řady L112 jsou látky vázající lipidy pro hubnutí a kontrolu hmotnosti s doprovodným účinkem na snižování LDL cholesterolu.

Přípravky řady L112 snižují stravitelnost lipidů fyzikální vazbou, což vede ke snížení příjmu kalorií. Podporují tedy snižování hmotnosti, udržení úbytku hmotnosti a snižování LDL cholesterolu.

Indikace a cílová skupina

Pro léčbu nadváhy a obezity

Přípravky řady L112 jsou určeny pro dospělé s indexem tělesné hmotnosti (BMI) vyšším než 25 v kombinaci s nízkokalorickou dietou.

Doporučené užívání

2 tablety dvakrát denně.

Tablety užívejte celé a zapijte dostatečným množstvím nízkokalorické tekutiny (alespoň 250 ml), aby se zajistilo jejich vstřebání do žaludku. Protože se u přípravků řady L112 jedná o prostředky s vysokým obsahem vlákniny, dbejte na dostatečný příjem tekutin, alespoň 2 litry denně.

Pro kontrolu hmotnosti lze dávku snížit na 2 tablety denně.

Kontraindikace

Přípravky řady L112 by neměly užívat:

- lidé se známou alergií na koryšce nebo na kteroukoli složku prostředku
- lidé s podváhou (BMI <18,5 kg/m²)
- těhotné a kojící ženy
- lidé s chronickou zácpou, střevní neprůchodností atd. a
- při dlouhodobém užívání léků, které snižují střevní aktivitu.

3. Popis přípravku

Popis přípravku

Přípravky řady L112 zahrnují bikonvexní tablety o hmotnosti 500 mg nebo 750 mg. Procentuální zastoupení složek je pro obě velikosti stejné. To znamená, že tableta o síle 750 mg obsahuje o 50 % více aktivní vlákniny. Pro osoby s hmotností nad 75 kg doporučujeme větší variantu.

Složení:

Účinná látka: polyglukosamin L112 (73 %): Specifikace L112 B-1,4-polymeru D-glukosaminu a N-acetyl-D-glukosaminu z krunýřů koryšů.

Pomocné látky: Kyselina askorbová, kyselina vinná, tabletovací pomocné látky (rostlinný stearát hořečnatý, rostlinná celulóza, síran sodný, oxid křemičitý)

Tyto tablety jsou baleny v blistrech. Blistry jsou spolu s návodem k použití baleny ve skládací krabici.

Způsob účinku

Hlavní složkou produktů řady L112 je nestravitelná aktivní látka polyglukosamin L112. Je přírodního původu a díky své vysoké schopnosti vázat tuky dokáže v trávicím traktu vázat velké množství lipidů (tuků, mastných kyselin a cholesterolu). Absorpce tuků střevní stěnou, která normálně probíhá velmi efektivně v tenkém střevě, je v přítomnosti polyglukosaminu L112 významně snížena. Přípravky řady L112 primárně ovlivňuje obezitu způsobenou stravou s vysokým obsahem tuku, jako je tučné maso, klobásy, máslo, sýr,

chipsy, ořechy, koláče nebo smažená jídla. Jiné složky potravy, jako je cukr, sacharidy, bílkoviny nebo alkohol, nejsou vázány; tyto kalorie by měly být sníženy, jinak by byly pro tělo plně dostupné.

4. Rizika a varování

Rizika a nežádoucí účinky

Pokud se u vás vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky spojené s používáním zdravotnických prostředků řady L112, nebo pokud máte obavy z jakýchkoli potenciálních rizik, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tato zpráva nemůže a nemá nahradit radu vašeho lékaře nebo lékárníka.

Nežádoucí účinky

Aby bylo možné zaznamenat četnost nežádoucích účinků, zaznamenávají se všechna hlášení nežádoucích účinků od pacientů nebo zdravotnických pracovníků a porovnávají se s počtem balení prodaných během stejného období. Nežádoucí účinky jsou hlášeny jako „velmi vzácné“, pokud je obdrženo maximálně jedno hlášení na 10 000 prodaných balení.

Užívání přípravků řady L112 může dočasně způsobit změnu konzistence stolice. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny zažívací potíže (zácpa, nadýmání, pocit plnosti), zejména v důsledku nedostatečného příjmu tekutin. Četnost je menší než 1:10 000 na prodané balení.

Alergické reakce na některou ze složek nebo v případě existující alergie na roztoče v domácím prachu jsou možné ve velmi vzácných případech (mezi příznaky může patřit: vyrážka, otok, svědění, nevolnost, zvracení, průjem). Četnost je menší než 1:10 000 na prodané balení.

Pokud se objeví nežádoucí účinky nebo interakce, doporučuje se přerušit užívání přípravků řady L112 a v případě potřeby se poradit s lékařem nebo lékárníkem. Pokud si všimnete závažného zhoršení svého zdravotního stavu v souvislosti s užíváním přípravků řady L112, oznamte to prosím výrobci Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Německo a příslušnému úřadu.

Interakce:

Vzhledem k schopnosti přípravků řady L112 vázat tuky se mohou kromě tuků z potravy vázat i farmaceutické léčivé látky rozpustné v tucích (jako jsou antiepileptika, léky na ředění krve, hormonální přípravky, antikoncepční pilulky) nebo vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K). Dostupnost v tucích rozpustných (lipofilních) účinných látek může být snížena. V tomto případě se doporučuje dodržet odstup alespoň čtyř hodin před užitím přípravků řady L112.

Užívání přípravků řady L112 s jídly bohatými na vitamíny (např. salát, zelenina) obsahujícími vysoce kvalitní oleje nebo omega-3 mastné kyseliny (losos atd.) se nedoporučuje, protože vitamíny rozpustné v tucích a esenciální mastné kyseliny se mohou částečně vázat.

Varování a bezpečnostní opatření**Výstražná upozornění**

Přípravky řady L112 by měly být užívány pouze po konzultaci s lékařem v následujících případech:

- dlouhodobé užívání léků
- závažná onemocnění trávicího traktu a po operacích trávicího traktu
- staří lidé (nad 80 let)

Uchovávejte mimo dosah dětí.

S vlákninou živočišného původu.

Bezpečnostní opatření:

Tablety užívejte celé a zapijte dostatečným množstvím nízkokalorické tekutiny (alespoň 250 ml), aby se zajistilo jejich vstřebání do žaludku. Protože se u přípravků řady L112 jedná o prostředky s vysokým obsahem vlákniny, dbejte na dostatečný příjem tekutin, alespoň 2 litry denně.

Aby byla zajištěna potřeba esenciálních mastných kyselin a vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E a K), doporučujeme užívat přípravky řady L112 pouze při 2 ze 3 hlavních jídel. Aby toho bylo dosaženo, mělo by se konzumovat alespoň jedno jídlo denně s kvalitními oleji, které organismu dodávají vitamíny rozpustné v tucích, a esenciální mastné kyseliny.

Další relevantní bezpečnostní aspekty

Doposud se vyskytl jeden případ FSCA (Field Safety Corrective Action - bezpečnostního nápravného opatření v terénu): Datum: 7. 8. 2008

Číslo případu BfArM: 2977/08; Číslo zprávy NCA: DE-BfArM-2008-09-22-119 Stažení z důvodu mikrobiální kontaminace překračující limitní hodnoty.

Dotčené šarže byly kompletně staženy z trhu a zničeny a byla provedena analýza hlavní příčiny. V celém výrobním procesu byla zavedena rozšířená a dodatečná opatření k zajištění mikrobiologické bezpečnosti. Byly provedeny další testy ve výrobním procesu.

5. Klinické údaje prokazující bezpečnost a účinnost**Klinické studie s přípravky řady L112**

Účinnost tablet s přípravkem řady L112 byla zkoumána v několika klinických studiích. Studie byly kontrolované, což znamená, že existovala srovnávací skupina, jejíž účastníci dostávali stejnou léčbu s výjimkou hodnoceného přípravku. Navíc byly dvojitě zaslepené, což znamená, že ani účastník, ani výzkumník nevěděli, kdo dostává zdravotnický prostředek a kdo srovnávací přípravek. Srovnávací přípravek je obvykle falešný zdravotnický prostředek bez léčivé látky (placebo). Toto rozdělení do skupin bylo také randomizované, tedy náhodné.

Dlouhodobá studie trvající 12 měsíců

V dlouhodobé studii trvající 12 měsíců dostávalo 50 účastníků L112 (2 × 2 tablety denně) a 50 účastníků placebo. Všechny 100 účastníků bylo požádáno, aby snížili příjem kalorií a více se pohybovali. Tyto změny v chování byly hodnoceny každé 3 měsíce. Studii dokončilo 49 účastníků ze skupiny L112, 48 ze skupiny s placebem a tři účastníci (1 ze skupiny L112 a 2 ze skupiny s placebem) studii ukončili. Během jednoho roku pacienti s L112 zhubli v průměru více než 12 kg (12,7 %). Ve skupině s placebem to bylo pouze 8 kg (8,4 %). Obvod pasu se u skupiny s L112 snížil přibližně o 13 cm a ve skupině s placebem o 10,2 cm. Tyto rozdíly byly statisticky významné. V obou skupinách bylo dosaženo největší změny v prvních 6 měsících. Kromě toho se u skupiny s L112 významně zlepšily některé krevní hodnoty považované za rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění než v kontrolní skupině. LDL cholesterol, který je považován za kritický, se v této studii s L112 snížil o 12,9 %, ve srovnání s pouhými 5,3 % ve skupině s placebem.

Tato vysoce hodnotná, dlouhodobá klinická studie dokazuje, že užívání přípravků řady L112 vede ke statisticky významnému a klinicky relevantnímu snížení hmotnosti, pokud jsou užívány jak je popsáno v návodu k použití. Požadavky na klinický přínos byly splněny: Podíl účastníků, kteří dosáhli 5% úbytku hmotnosti, byl ve skupině L112 významně vyšší než ve skupině s placebem. Cíle 5% úbytku hmotnosti bylo u více účastníků s L112 dosaženo dříve než u placeba: Po 3 měsících dosáhlo 5% úbytku hmotnosti 55 % účastníků užívajících L112 a 17 % účastníků užívajících placebo. Po 6 měsících téměř všichni pacienti s L112 dosáhli 5% hranice (98 %), ve srovnání s pouhými 67 % ve skupině s placebem. Užívání přípravků řady L112 vedlo na konci studie k výrazně většímu úbytku hmotnosti ve skupině užívající L112.

Tato práce byla publikována: 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

Dlouhodobá studie trvající více než 25 týdnů

Pro tuto studii bylo vyšetřeno 107 účastníků. Všichni účastníci by měli konzumovat nízkokalorickou stravu a více se pohybovat. Účastníci skupiny L112 zhubli významně o 1,8 kg více než účastníci ve srovnávací skupině. Úbytek hmotnosti byl ve skupině L112 5,8 ± 4,09 kg a ve skupině s placebem 4,0 ± 2,94 kg. Po 25 týdnech dokázalo více účastníků ve skupině L112 snížit tělesnou hmotnost o 5 % (64,1 %) než ve skupině s placebem (42,6 %).

Tato vysoce hodnotná 25týdenní klinická studie dokazuje, že užívání přípravků řady L112 vede ke statisticky významnému a klinicky relevantnímu snížení hmotnosti, pokud je popsáno v návodu k použití. Další výhoda dosažená použitím přípravků řady L112 má za následek jasné znatelné zlepšení v dosažení 5% úbytku hmotnosti. To ukazuje klinický přínos užívání přípravků řady L112 navíc k základní terapii.

Tato práce byla publikována: 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.

Srovnání s orlistatem (60 mg)

Orlistat je lék používaný k léčbě obezity. Snižuje vstřebávání tuků a tím i vstřebávání energie ze střeva inhibicí enzymů odbourávajících tuky.

V této studii dostávalo 64 účastníků buď L112 (2 × 2 tablety), nebo v kontrolní skupině volně prodejný lék orlistat v dávce 60 mg. Účastníci byli léčeni po dobu 12 týdnů. V této klinické studii byli všichni účastníci také požádáni, aby konzumovali méně kalorií a více se hýbali. Ve dvou různých studijních centrech v Německu a Itálii bylo vyšetřeno 64 účastníků. Rozdíl v úbytku hmotnosti byl statisticky významný: Ve skupině L112 účastníci zhubli $6,7 \pm 3,14$ kg a ve skupině s orlistatem $4,8 \pm 3,14$ kg. Počet účastníků, kteří byli schopni snížit svou hmotnost o 5 %, byl ve skupině s L112 mírně vyšší (70 %) než ve skupině s orlistatem (55 %). Tento rozdíl však nebyl statisticky významný.

Tato práce byla publikována: 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 spolu s umělou výživou

Této studii se zúčastnilo 120 účastníků s nadváhou nebo obezitou. Studie trvala 12 týdnů. Jako základní změnu ve stravě všichni pacienti konzumovali jednou denně náhradu jídla (umělou výživu s vysokým obsahem bílkovin). Účastníci navíc užívali buď 1 × 2 tablety L112, nebo placebo. Obě skupiny dosáhly významného úbytku hmotnosti. Ve skupině L112 $-5,5 \pm 3,8$ kg, ve skupině s placebem $-4,7 \pm 3,9$ kg. Ve skupině L112 byl úbytek hmotnosti o 0,74 kg vyšší než ve skupině s placebem. Tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Přídavné podávání L112 bylo účinnější při snižování hladiny glukózy v krvi a lipidů v krvi než samotná umělá výživa: HbA1c (hodnota, která měří expozici glukóze po delší časové období), celkový cholesterol, LDL cholesterol a krevní lipidy (TAG) byly ve skupině L112 sníženy významně více.

Tato práce byla publikována: 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

Porovnání tablet L112 s různými tabletovacími pomocnými látkami

Této studii se zúčastnilo 45 subjektů s nadváhou, 34 mužů a 11 žen. Během počátečního období 4 týdnů všichni účastníci dodržovali program změny životního stylu se snížením příjmu kalorií a soli a zvýšenou fyzickou aktivitou (standardní léčba).

Bezprostředně po tomto prvním období následovalo druhé čtyřtýdenní období, během kterého subjekty pokračovaly ve standardní léčbě a byly navíc náhodně rozděleny do skupin, kterým byl podáván buď stávající přípravek (PGA), nebo přípravek s novým složením pomocné látky (PGB). Tablety byly podávány ve stejném dávkování 4 tablety po 750 mg (2 × 2) před hlavními jídly.

Během prvních 4 týdnů se tělesná hmotnost v obou skupinách snížila přibližně o 1,6 kg. V následující čtyřtýdenní léčebné fázi obě skupiny vykázaly další statisticky významné snížení o 3,5 kg (PGA) na 3,7 kg (PGB). Také další naměřené, jako je obvod pasu, množství tuku a určité krevní hodnoty, které jsou považovány za rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění, se v obou skupinách také srovnatelně a významně snížily. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky ani změny stolice, s výjimkou velmi malého počtu případů přechodné břišní distenze, které nebyly klinicky významné.

Tato studie ukazuje, že oba přípravky lze považovat za ekvivalentní. Aby však bylo možné odvodit obecná prohlášení o účinnosti, bylo období studie v délce čtyř týdnů příliš krátké a testované osoby pouze částečně odpovídaly typickým uživatelům.

Tříměsíční studie s novými tabletovacími pomocnými látkami

Do této studie bylo v italském studijním centru zapojeno 150 pacientů s nadváhou nebo obezitou. Všichni účastníci dostali individuální poradenství ohledně výživy a změn životního stylu. Pacienti dostávali po dobu 90 dnů buď 2 × 2 tablety o síle 750 mg z řady přípravků L112 s novými pomocnými látkami pro tablety, nebo 2 × 2 tablety placeba. Ze 150 pacientů studii dokončilo 119 (58 ve skupině L112, 61 ve skupině s placebem). Pacienti, u kterých byla prokázána infekce COVID-19, byli ze studie vyloučeni.

Navzdory těmto omezením dosáhli pacienti s L112 významně většího úbytku hmotnosti než pacienti ve skupině s placebem: Pacienti, kteří užívali L112 po dobu 3 měsíců, zhubli v průměru 3,71 kg, zatímco pacienti užívatelé placeba zhubli pouze 1,12 kg. Tolerance obou léčebných postupů byla podobná, bez nežádoucích účinků ve skupině s placebem a s jedním případem fekálních kamenů ve skupině L112. Po užívání L112 nebyly pozorovány žádné změny v hladině vitamínů rozpustných v tucích (A, E, D3 a K1).

Celkově pacienti se srovnatelnými změnami životního stylu užívatelé L112 zhubli nejméně třikrát více než pacienti užívatelé placeba. Vzhledem k relativně krátké době léčby je to znatelné zlepšení.

Tato práce byla publikována: 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

Výsledky uživatelského průzkumu 2020–2023

Aby bylo možné aktivně určit bezpečnost a podmínky příjmu přípravků řady L112 za každodenních podmínek, byla zpětná vazba od uživatelů získána prostřednictvím online průzkumu. Za tímto účelem byly vložky s QR kódy umístěny do skládacích krabiček různých velikostí balení. QR kódy poskytují přístup k online dotazníku, který anonymizovaně shromažďuje data o uživateli, bezpečnosti a podmínkách příjmu.

Konečná data z průzkumu pacientů jsou k dispozici od konce roku 2023. I když se jedná pouze o data z uživatelského průzkumu, výsledky výkonnosti jsou v rozmezí hodnot prokázaných v klinických studiích. Lze tedy předpokládat, že výsledků dosažených v klinických studiích lze dosáhnout i za běžných podmínek. Četnost hlášených nežádoucích účinků ukazuje, že poměr přínosu a rizika zůstává příznivý.

Průběžné sledování po uvedení na trh

Aby bylo možné aktivně určit bezpečnost a podmínky příjmu přípravků řady L112 za každodenních podmínek, bude zpětná vazba od uživatelů znovu získána prostřednictvím online průzkumu. V první polovině roku 2024 byly do skládacích krabiček různých velikostí balení s receptem z roku 2020 vkládány vložky s QR kódy. Stejně jako v případě uživatelského průzkumu z roku 2020 poskytují QR kódy přístup k online dotazníku, který anonymizovaně shromažďuje údaje o uživateli, bezpečnosti a podmínkách používání.

Hlášení o nežádoucích účincích a bezpečnosti jsou pravidelně vyhodnocována, aby mohla být přijata vhodná opatření.

Celkové shrnutí klinické účinnosti a bezpečnosti

Určený účel přípravků řady L112:

Látky vázající lipidy

- pro hubnutí
- pro kontrolu hmotnosti

s doprovodným účinkem na snížení LDL cholesterolu

u cílové skupiny

Dospělí s indexem tělesné hmotnosti (BMI) 25 nebo vyšším

při indikaci

Pro léčbu nadváhy a obezity

Je jasně prokázáno identifikovanými a vyhodnocenými klinickými údaji. Používání přípravků řady L112 vede k jednoznačně prokazatelnému, klinicky relevantnímu přínosu v redukci hmotnosti u této skupiny pacientů. Dosažený klinický přínos je větší než přínos typicky dosahovaný u volně prodejných léků. To je dáno čistě fyzikálním principem účinku polyglukosaminu. Tento účinek je nezávislý na použitých pomocných látkách tablet, takže i receptura z roku 2020 si může nárokovat tento určený účel a indikaci.

Rizika spojená s užíváním přípravků řady L112 jsou téměř zcela zanedbatelná a omezují se na možné mírné, dočasné poruchy trávicího traktu, srovnatelné s těmi, které jsou spojeny s dietou s vysokým obsahem vlákniny.

Díky tomuto příznivému poměru rizika a přínosu lze přípravky řady L112 užívat již jako součást základní terapie pro nadváhu a obezitu.

6. Terapeutické alternativy

Proberte prosím alternativní možnosti léčby s lékařem nebo lékárníkem, který zohlední vaši osobní situaci. Léčba pro kontrolu hmotnosti zahrnuje dvě hlavní fáze: Fáze snižování hmotnosti a fáze dlouhodobé stabilizace tělesné hmotnosti. Obojí je důležité pro dlouhodobý terapeutický úspěch.

Existují dvě základní skupiny léčby nadváhy a obezity:

- konzervativní léčby a
- invazivní léčby.

Invazivní léčebné postupy (endoskopické zákroky, jako jsou gastrické balónky nebo chirurgické zákroky k léčbě nadváhy) jsou doporučeny pokyny Německé společnosti pro obezitu pouze pro osoby s obezitou třídy III (BMI ≥ 40 kg/m²) nebo třídy II (BMI 35,0–39,9 kg/m²) se závažnými onemocněními způsobenými obezitou.

Konzervativní léčba nadváhy a obezity

Základní terapie jakékoli léčby nadváhy a obezity spočívá v dietě, fyzické aktivitě a změnách chování. Do jaké míry lze snížit hmotnost pomocí základní terapie, do značné míry závisí na tom, jaká opatření se přijmou. Směrnice vidí zdravotní přínos v úbytku hmotnosti o více než 5 % původní hmotnosti u lidí s BMI do 35 kg/m².

Nutriční poradenství vede k průměrnému úbytku hmotnosti o 6 % za 12 měsíců. To ukázalo šetření, které společně hodnotilo různé, velmi odlišné studie (metaanalýza).

Používáním umělých výživ lze výrazně omezit množství konzumovaných kalorií. Umělé výživy obvykle sestávají z hotových nápojů nebo výživných prášků, které se smíchají s tekutinami. Nahrazují zcela nebo zčásti jednotlivá jídla. Díky užívání umělých výživ pod lékařským dohledem dosáhlo 77 % účastníků úbytku hmotnosti o více než 5 % během jednoho roku a téměř polovina účastníků dosáhla úbytku hmotnosti o více než 10 %. V jiné studii vedlo velmi přísné omezení příjmu kalorií prostřednictvím umělé výživy k úbytku hmotnosti o 16,1 %, zatímco přísné omezení vedlo k úbytku o 9,7 %.

Jak velký úbytek hmotnosti lze dosáhnout pomocí základní terapie závisí do značné míry na rozsahu omezení, která musí účastníci akceptovat.

Výzkum shrnující různé studie ukazuje, že i snížený příjem tuků bez jakýchkoli dalších opatření vede k mírně nižší hmotnosti, BMI, obvodu pasu a procentu tělesného tuku. To podtrhuje důležitost snižování příjmu tuků ve stravě při léčbě nadváhy a obezity. Koncept přípravků řady L112 začíná právě v tomto bodě.

Možnosti podpůrné léčby

Tuto základní terapii lze doprovázet různými dalšími konzervativními léčbami, jako jsou speciální nutriční terapie, hotové přípravky, doplňky stravy, zdravotnické prostředky nebo léčiva. K prevenci obezity se obecně doporučuje základní terapie. Je třeba poznamenat, že obecně by se měly používat pouze léčebné postupy, jejichž účinnost a bezpečnost byly prokázány v klinických studiích. Vzhledem k omezeným klinickým údajům neexistují žádná obecná doporučení od profesních společností (např. Německá společnost pro obezitu DAG) pro používání doplňků stravy a zdravotnických prostředků. Pokud jsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti zdravotnických prostředků, může být jejich použití k redukci hmotnosti u lidí s nadváhou nebo obezitou prospěšné, uvádějí profesní sdružení.

Podpůrná terapie léky

Směrnice DAG připouští farmakologickou léčbu pouze u obézních pacientů (BMI ≥ 30 kg/m²) nebo u pacientů s nadváhou (BMI ≥ 25 kg/m²) s významnými komorbiditami jako doplněk k nutričním opatřením a fyzické aktivitě.

Mezi konzervativními přístupy je přístup využívající léky tím s potenciálně nejvyššími riziky kvůli farmakologickému účinku a souvisejícím vedlejším účinkům. Proto se odborné společnosti shodují na svém názoru, že tento přístup není užitečný pro osoby s nadváhou bez onemocnění souvisejících s obezitou (směrnice DAG z roku 2014). Toto doporučení se ruší pouze v případě, že se prokáže, že bezpečnostní profil lékové terapie je velmi nízký. V roce 2009 byla účinná látka orlistat díky svému příznivému bezpečnostnímu profilu v celé Evropě dostupná bez lékařského předpisu a nyní je k dispozici pacientům s nadváhou a obezitou jako adjuvantní terapie během základní terapie.

Vzhledem k tomu, že přípravky řady L112 nemají žádný farmakologický účinek díky svému čistě fyzikálnímu mechanismu účinku a interakce s tělem pacienta jsou omezeny výhradně na gastrointestinální trakt, eliminují se nevýhody podpůrné lékové terapie spojené s farmakologickým mechanismem účinku.

7. Navrhovaný profil a školení uživatelů

Přípravky L112 užívají koncoví uživatelé v domácím prostředí resp. v každodenním životě. Přípravky L112 jsou volně prodejné. Aplikace se provádí bez zapojení zdravotnických pracovníků a nikoli v klinickém prostředí. Návod k použití obsahuje všechny důležité informace pro uživatele.