

| | |
|---|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine[®]570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

MODUŁ 2.7

PODSUMOWANIE KLINICZNE

Nazwa firmy: **Marinex International Sp. z o.o.**

Nazwa produktu: **BioMarine[®]570**

Nazwa substancji czynnej: **Olej z wątroby rekina**

Postać: **Kapsułki elastyczne**

Dawka **570 mg**

Dane eksperta:

Kraków, dnia 20 sierpnia 2007 r.

| | |
|---|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine® 570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| 2.7.1 PODSUMOWANIE BADAŃ BIOFARMACEUTYCZNYCH I ODNOŚNYCH METOD ANALITYCZNYCH .. | 4 |
| 2.7.1.1 INFORMACJE OGÓLNE I PRZEGLĄD | 4 |
| 2.7.1.2 PODSUMOWANIE WYNIKÓW POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ..... | 5 |
| 2.7.1.3 PORÓWNANIE I ANALIZY WYNIKÓW BADAŃ | 9 |
| 2.7.2 PODSUMOWANIE KLINICZNYCH BADAŃ FARMAKOLOGICZNYCH..... | 10 |
| 2.7.2.1 INFORMACJE OGÓLNE I PRZEGLĄD | 10 |
| 2.7.2.2 BADANIA SZCZEGÓLNE | 10 |
| 2.7.3 PODSUMOWANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ..... | 11 |
| 2.7.3.1 BADANIA SKUTECZNOŚCI ZWIĄZANE ZE WSKAZANIAMI | 11 |
| 2.7.3.1A Układ immunologiczny..... | 11 |
| 2.7.3.1A.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej..... | 11 |
| 2.7.3.1A.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań..... | 12 |
| 2.7.3.1A.3 Porównanie i analizy wyników badań..... | 18 |
| 2.7.3.1A.3.1 Badane populacje | 23 |
| 2.7.3.1A.3.3 Porównanie wyników w subpopulacjach | 23 |
| 2.7.3.1A.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania..... | 23 |
| 2.7.3.1A.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia | 23 |
| 2.7.3.1B Układ sercowo – naczyniowy..... | 24 |
| 2.7.3.1B.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej..... | 24 |
| 2.7.3.1B.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań | 24 |
| 2.7.3.1B.3 Porównanie i analizy wyników badań | 28 |
| 2.7.3.1B.3.1 Badane populacje | 31 |
| 2.7.3.1B.3.3 Porównanie wyników w subpopulacjach..... | 31 |
| 2.7.3.1B.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania | 31 |
| 2.7.3.1B.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia | 31 |
| 2.7.3.1C Choroby nowotworowe | 32 |
| 2.7.3.1C.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej..... | 32 |
| 2.7.3.1C.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań | 32 |
| 2.7.3.1C.3 Porównanie i analizy wyników badań | 34 |
| 2.7.3.1C.3.1 Badane populacje | 36 |
| 2.7.3.1C.3.2 Porównanie wyników w subpopulacjach..... | 36 |
| 2.7.3.1C.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania | 36 |
| 2.7.3.1C.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia | 36 |
| 2.7.3.2 BADANIA SKUTECZNOŚCI NIE ZWIĄZANE ZE WSKAZANIAMI..... | 37 |
| 2.7.3.2.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności | 37 |
| 2.7.3.2A.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań..... | 37 |
| 2.7.3.2.3 Porównanie i analizy wyników badań..... | 38 |
| 2.7.3.2.3.1 Badane populacje..... | 40 |

| | |
|---|-----------------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine® 570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | |
|--|-----------|
| 2.7.3.2.3.2 Porównanie wyników w subpopulacjach | 40 |
| 2.7.3.2.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania..... | 40 |
| 2.7.3.2.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia..... | 40 |
| 2.7.4 PODSUMOWANIE BEZPIECZEŃSTWA KLINICZNEGO..... | 41 |
| 2.7.4.1 EKSPOZYCJA NA PREPARAT | 41 |
| 2.7.4.1.1 Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa i opisy badań bezpieczeństwa | 41 |
| 2.7.4.1.2 Ogólny zakres ekspozycji | 41 |
| 2.7.4.1.3 Demograficzne i inne cechy populacji badanej..... | 41 |
| 2.7.4.2 ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE | 41 |
| 2.7.4.2.1 Analiza zdarzeń niepożądanych | 41 |
| 2.7.4.2.1.1 Częste zdarzenia niepożądane..... | 42 |
| 2.7.4.2.1.2 Zgony..... | 42 |
| 2.7.4.2.1.3 Inne ciężkie zdarzenia niepożądane | 42 |
| 2.7.4.2.1.4 Inne znaczące zdarzenia niepożądane | 42 |
| 2.7.4.2.2 Opisy..... | 43 |
| 2.7.4.3 OCENY KLINICZNYCH BADAŃ LABORATORYJNYCH | 43 |
| 2.7.4.4 CZYNNOŚCI ŻYCIOWE, BADANIE LEKARSKIE I INNE OBSERWACJE ZWIĄZANE Z BEZPIECZEŃSTWEM | 43 |
| 2.7.4.5 BEZPIECZEŃSTWO W SPECJALNYCH GRUPACH I SYTUACJACH | 43 |
| 2.7.4.5.1 Czynniki wewnętrzne..... | 43 |
| 2.7.4.5.2 Czynniki zewnętrzne..... | 43 |
| 2.7.4.5.3 Interakcje leków..... | 44 |
| 2.7.4.5.4 Stosowanie w okresie ciąży i laktacji..... | 44 |
| 2.7.4.5.5 Przedawkowanie | 44 |
| 2.7.4.5.6 Nadużywanie preparatu | 45 |
| 2.7.4.5.7 Odstawienie preparatu i efekt z odbicia | 45 |
| 2.7.4.5.8 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej. | 45 |
| 2.7.4.6 DANE UZYSKANE PO WPROWADZENIU PREPARATU DO OBROTU | 45 |
| 2.7.5 PIŚMIENNICTWO..... | 46 |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.1 Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych

2.7.1.1 Informacje ogólne i przegląd

Preparat BioMarine®570 - kapsułki elastyczne produkowany przez firmę Marinex International Sp. z o.o., zawiera w swoim składzie 570 mg oleju z wątroby rekina tasmańskiego. Pod względem chemicznym BioMarine®570 jest preparatem złożonym i zawiera lipidy uzyskane z wątrób rekinów: *Centroscyrnus crepitater*, *Etmopterus granulosus*, *Daenia colcea* i *Centrophorus scalpratus*.

W składzie lipidów znajdują się:

- etery acylogliceroli: DAGE (diacyloglicerole) i TAG (triacyloglicerole),
- skwalen,
- niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe szeregu n-3,
- DHA (kwas dokozaheksaenowy),
- EPA (kwas eikozapentaenowy),
- witamina A,
- witamina D.

Preparat BioMarine 570 zawiera w/w związki w następującej ilości:

| | |
|--|---------|
| Skwalen | 120 mg |
| Alkiloglicerole | 120 mg |
| Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe szeregu n-3 | 25 mg |
| Witamina A | 50 j.m. |
| Witamina D | 5 j.m. |

Kapsułki preparatu BioMarine®570 zawierają w swoim składzie również substancje pomocnicze: żelatynę i glicerynę.

Przegląd badań biofarmaceutycznych dotyczących substancji wchodzących w skład oleju z wątroby rekina podawanego doustnie w kapsułkach przygotowano w oparciu o dane publikowane w międzynarodowym piśmiennictwie.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.1.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań

W piśmiennictwie międzynarodowym nie odnaleziono niestety badań dotyczących badań biofarmaceutycznych nad olejem z wątroby rekina. Jak to przedstawiono w monografii dotyczącej przemian, działania oraz zastosowania farmakologicznego olejów rybich, etery acylogliceroli, diacylogliceroli oraz triacylogliceroli, które wchodzi w skład oleju z wątroby rekina, jako związki pochodne acylogliceroli podlegają farmakokinetyce i przemianom biochemicznym charakterystycznym dla wszystkich acylogliceroli [1]. Etery 1-O-alkilogliceroli dostarczane wraz z pożywieniem są wchłaniane bez enzymatycznego rozszczepienia w przewodzie pokarmowym. W takiej też postaci są wbudowywane w fosfolipidy błon komórkowych. 1-O-alkiloglicerole są na drodze enzymatycznej wbudowywane do 1-O-alkylo-2-acylo-sn-glycero-3-fosfoetanolaminy oraz 1-O-alkylo-2-acylo-sn-glycero-3-fosfocholiny. W człowieka stanowią one 10 – 15% masy ciała. Prawidłowe stężenie alkilogliceroli w osoczu człowieka wynosi 0,4 – 1,8 g/l, a całkowite przeniesienie przez krew wynosi do 200 g/24h. Tri-, dwu- i monoglicerydy transportowane są w krwioobiegu przez lipoproteiny, natomiast nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) są przenoszone przez albuminy. Okres półtrwania NNKT w osoczu wynosi kilka minut, a ich stężenie jest poniżej 1 mmol/l.

Badania biofarmaceutyczne dotyczące skwalenu przeprowadzono w różnych populacjach chorych obejmujących osoby dorosłe. Stwierdzono, że posiłek zawierający skwalen powoduje istotny wzrost stosunku latosterolu do kampesterolu we frakcji chylomikronów i VLDL w 12 godzinie po posiłku ze skwalenem. Z kolei VLDL wykazywał najniższy poziom w 9 godzinie po posiłku ze skwalenem. Wyniki wskazują na wzrost syntezy cholesterolu ze skwalenu w 9-12 godzinie po jednorazowym posiłku zawierającym 500 mg skwalenu.

Można zatem przyjąć, że uzyskane dane odzwierciedlają warunki w populacji, która stosować będzie oceniany preparat po wprowadzeniu go do obrotu. Wykaz badań biofarmaceutycznych przedstawiono w tabeli 1.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

Tabela 1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i farmakokinetycznych

| Autor [referencja] | Cel badania | Projekt badania | Zastosowano | Uczestnicy badania | Wyniki |
|-------------------------------|--|------------------------------|--|--|---|
| Relas H. 2001 [2] | Ocena poposiłkowego stężenia skwalenu, palmitynianu retinyłu i triglicerydów u młodych i starszych osób | Badanie otwartej próby | Posiłek zawierający 0,5 g skwalenu i 345 000 IU palmitynianu retinyłu | 6 młodych mężczyzn w wieku 22 – 25 lat, i 8 studentów, i 8 starszych mężczyzn w wieku 78 – 79 lat | Szczytowe stężenie skwalenu wystąpiło po 7 – 8 godzinach u młodych oraz po 9 – 10 godzinach u młodych w osoczu, chylomikronach i VLDL. Po 9 godzinach stężenie skwalenu w VLDL u młodych badanych zaczynało spadać, natomiast u starszych rosnąć. Mierzone w ciągu 12 – tu godzin stężenie skwalenu w formie VLDL było wyższe u starszych (p=0,03). Szczytowe stężenie skwalenu w osoczu u młodych wyniosło $647 \pm 119 \mu\text{g/dl}$, natomiast u starszych $677 \pm 93 \mu\text{g/dl}$. Stężenie skwalenu w formie VLDL $161 \pm 37 \mu\text{g/dl}$ u młodych i $212 \pm 42 \mu\text{g/dl}$ u starszych. Pole pod krzywą stężenia (AUC) dla skwalenu w formie VLDL wyniosło $1,5 \pm 0,3 \text{ mg/dl} \cdot \text{h}$ u młodych i $2,5 \pm 0,4 \text{ mg/dl} \cdot \text{h}$ u starszych. |

Marinex International Sp. z o.o.

BioMarine®570 - kapsułki elastyczne

Moduł 2

2.7 Podsumowanie kliniczne

| | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|--|
| Relas H. 2001 [3] | Ocena odpowiedzi na tłuszcze podane dożylnie | Badanie otwartej próby | Dożylnie podana jednorazowo emulsja Intralipidu wzbogacona skwalem | 6 mężczyzn w wieku 29 – 37 lat | 6 zdrowym ochotnikom podano dożylnie po 30 ml emulsji lipidowej zawierającej 6.3 mg cholesterolu, 1.9 mg campesterolu, 5.7 mg sitosterolu, 1.6 mg stigmasterolu, 18.1 mg skwalenu i 6 g triglicerydów. Próbkę krwi pobierano w odstępach 2,5 min do 180 min. od chwili podania preparatu. Okres półtrwania skwalenu w chylomikronach wynosił 74 ± 8 min., kampesterolu – 37 ± 5 min., a pozostałych steroli ok. 17 min. W trzy godziny po infuzji poziom skwalenu nadal przewyższał poziom wyjściowy, sprzed podania preparatu. Okazało się, że klirens skwalenu jest niższy niż klirensy steroli roślinnych i cholesterolu oraz że skwaleń jest bardziej związany z lipoproteidami bogatymi w triglicerydy niż sterole roślinne |
| Relas H. 2001 [2] | Ocena wpływu zahamowania syntezy cholesterolu na poposiłkową | Badanie otwartej próby z grupą kontrolną | Test doustnego obciążenia tłuszczami zawierającymi 1 g skwalenu i | 5 mężczyzn z hiperlipidemią typu III oraz 16 ze średnią hiperlipidemią w | Pacjentom z hipertriglicydemią typu III leczonych lovastatyną podawano skwaleń. Przed rozpoczęciem terapii lovastatyną stężenie skwalenu w grupie badanej było wyższe zarówno w osoczu, chylomikronach jak i VLDL w porównaniu z grupą kontrolną. Szczytowe |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | |
|--|------------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------|---|
| | odpowiedź na skwalen i witaminę A. | | 345 000 IU palmitynianu retinyłu | grupie kontrolnej | stężenie skwalenu było natomiast opóźnione o 2,5 do 6 w porównaniu do grupy kontrolnej. Po rozpoczęciu terapii lovastatyną doszło do redukcji poziomu cholesterolu, jak i spadku stężenia skwalenu. Poposiłkowa odpowiedź organizmu na podany skwalen nie różniła się od odpowiedzi uzyskiwanej bez leczenia lovastatyną, jak i odpowiedzi w grupie kontrolnej. Jedynym efektem działania lovastatyny podczas zahamowani syntezy cholesterolu była redukcja czasu wystąpienia poposiłkowego szczytowego stężenia IDL. Podobne efekty uzyskano również podczas podawania witaminy A, z wyjątkiem tego, że zredukowany został również czas szczytowego stężenia VLDL. |
|--|------------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------|---|

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.1.3 Porównanie i analizy wyników badań

Stwierdzono, że etery acylogliceroli, diacylogliceroli oraz triacylogliceroli, które wchodzi w skład oleju z wątroby rekina, jako związki pochodne acylogliceroli podlegają farmakokinetyce i przemianom biochemicznym charakterystycznym dla wszystkich acylogliceroli. W organizmie człowieka stanowią one 10 – 15% masy ciała. Prawidłowe stężenie alkilogliceroli w osoczu człowieka wynosi 0,4 – 1,8 g/l, a całkowite przenoszenie przez krew wynosi do 200 g/24h. Tri-, dwu- i monoglicerydy transportowane są w krwioobiegu przez lipoproteiny, natomiast nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) są przenoszone przez albuminy. Okres półtrwania NNKT w osoczu wynosi kilka minut, a ich stężenie jest poniżej 1 mmol/l. Okres półtrwania skwalenu w chylomikronach wynosi 74 ± 8 min., kampesterolu – 37 ± 5 min., a pozostałych steroli ok. 17 min. Klirens skwalenu jest niższy niż klirensy steroli roślinnych i cholesterolu, skwalen jest silniej związany z lipoproteidami bogatymi w triglicerydy niż sterole roślinne. Doustne podanie skwalenu powoduje istotny wzrost stosunku latosterolu do kampesterolu we frakcji chylomikronów i VLDL w 12 godzinie po jego podaniu.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.2 Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych

2.7.2.1 Informacje ogólne i przegląd

Populacje chorych, w których przeprowadzono badania farmakologiczne obejmują zarówno młodych dorosłych, jak i osoby w podeszłym wieku, zdrowych ochotników i osoby ze schorzeniami stanowiącymi wskazanie do stosowania preparatu. W związku z brakiem badań farmakokinetycznych dotyczących tłuszczu innych niż skwalen, a wchodzących w skład oleju z wątroby rekina, w tym przeglądzie ograniczono się do przedstawienia badań obejmujących skwalen. W przedstawionych badaniach jego dawka była wyższa niż dawka zawarta w kapsułkach BioMarine570, jednak badania zostały przeprowadzone na reprezentatywnej grupie i mogą zostać łatwo przeniesione na populację, która będzie konsumentem preparatu. Badania te przedstawiono w tabeli 1.

2.7.2.2 Badania szczególne

Nie dotyczy

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3 Podsumowanie skuteczności klinicznej

2.7.3.1 Badania skuteczności związane ze wskazaniami

Preparat BioMarine®570 jest wskazany do wspomagania odporności w następujących stanach chorobowych

- nadwrażliwość i alergie,
- choroby infekcyjne,
- zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze i mieszane,
- profilaktycznie w okresie zwiększonej zapadalności na przeziębienia i grypę.

Wspomagająco organizm może być również stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (chemioterapii i radioterapii) w chorobach przebiegających ze zmniejszoną ilością morfotycznych i niemorfotycznych elementów krwi – pobudzenie hemopoezy w stanach obniżonej odporności.

Wskazany jest przy profilaktyce i w leczeniu wspomagającym chorób serca i układu krążenia (m.in. arytmia, choroba zakrzepowa, miażdżyca), wspomagająco w hipertriglicydemii, zbyt wysokim stężeniu LDL-cholesterolu i zbyt niskim stężeniu HDL-cholesterolu we krwi, również w leczeniu wspomagającym reumatoidalnego zapalenia stawów, w przyspieszaniu gojenia ran, wspomagająco w cukrzycy typu II, łuszczycy i stwardnieniu rozsianym.

2.7.3.1A Układ immunologiczny

2.7.3.1A.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej

Jednym ze wskazań do stosowania oleju z wątroby rekina są różne infekcje oraz reakcje alergiczne. Skuteczność działania preparatu oceniano w badaniach klinicznych, przeprowadzonych z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem zgodnie z zasadami GMP (good medical practice). Zakres charakterystyki populacji chorych objętych badaniami uwzględniający zarówno wiek, płeć, jak i stopień zaawansowania choroby pozwala na

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

wiarygodną ocenę skuteczności analizowanego preparatu w oparciu o badania opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym oraz polskim.

2.7.3.1A.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą wzięło udział 39 dzieci w wieku 8 – 12 lat ze zdiagnozowaną astmą [4]. Do badania włączono dzieci, u których stwierdzono w ciągu ostatnich 12 miesięcy epizody świstów i nadreaktywność oskrzeli na histaminę. Dzieci zostały losowo przydzielone do jednej z dwóch grup dietetycznych: 20 do grupy otrzymującej nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (9 chłopców i 11 dziewczynek), pozostałe 19 osób przydzielono do grupy otrzymującej w diecie kwasy tłuszczowe omega-6 (8 chłopców i 11 dziewczynek). Z badania wykluczono dzieci przyjmujące regularnie kortykosteroidy lub z znaną nadwrażliwością na aspirynę lub salicylany w diecie. Badanie trwało 6 miesięcy i w tym okresie czasu dzieci otrzymywały w diecie tłuszcze omega-3 (olej rzepakowy) lub omega-6 (olej słonecznikowy). Dodatkowo badani otrzymywali codziennie jedną kapsułkę zawierającą w grupie omega-3 0,18 g kwasu eikozapentenowego (EPA) i 0,12 g kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Grupa omega-6 otrzymywała kapsułki z placebo zawierające kombinację oleju z krokosza (0,45 g), oleju palmowego (0,45 g) i oleju z oliwek (0,1 g). Nie zawierały one ani kwasu EPA ani DHA. Funkcja płuc była badana na początku badania i po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Badano FVC, FEV₁ oraz wykonywano próbę z histaminą. Oceniano również skłonność do atopii za pomocą testu skórniego z 13 alergenami. Ciężkość astmy oceniano na podstawie złożonej skali ciężkości opartej na codziennym pomiarze EFR (expiratory flow rate). Maksymalna ilość punktów w tej skali wynosi 16. Podczas badań pobierano również krew. Stwierdzono, że średnia zawartość fosfolipidów w osoczu w grupie omega-3 była istotnie wyższa niż w grupie omega-6 (po 3 miesiącach $3,18 \pm 0,88\%$ vs. $-0,21 \pm 0,24\%$, $p < 0,001$, po 6 miesiącach $2,19 \pm 0,67\%$ vs. $0,05 \pm 0,41\%$, $p < 0,001$). Również wzrost średniej zawartości kwasu EPA był wyższy w grupie omega-3 ($p = 0,0024$). Nie stwierdzono żadnej istotnej statystycznie różnicy w badaniach spirometrycznych funkcji płuc. Średnia punktacja ciężkości astmy utrzymywała się w grupie omega-3 na poziomie 6 pkt., a w grupie omega-6 na poziomie 8 pkt. W grupie omega-3 stwierdzono spadek produkcji TNF α z $1,300 \pm 316$ na 896 ± 21 pg/ml ($p = 0,026$). Nie

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w tym parametrze pomiędzy grupami ($p=0,22$). W grupie omega-3 zmniejszyła się liczba eozynofili z $0,91 \cdot 10^9/l$ do $0,74 \cdot 10^9/l$ po 3 miesiącach i $0,65 \cdot 10^9/l$ po 6 miesiącach. W grupie omega-6 liczba eozynofili rosła. Wartość tych zmian nie wykazała jednak istotności statystycznej pomiędzy grupami. Podsumowując, stwierdzono, że wzbogacenie diety w kwasy omega-3 przez 6 miesięcy powoduje wzrost ich stężenia w osoczu, redukuje stężenie czynnika martwicy guza alfa, ale nie ma wpływu na kliniczną ciężkość astmy.

Celem kolejnego badania była ocena wpływu preparatu BioMarine®570 pobieranego przez osoby zdrowe w warunkach normalnych obciążeń zawodowych na ich odporność naturalną [5]. Doświadczenie wykonano u 10 zdrowych osób (3 mężczyzn i 7 kobiet) w wieku 35 – 65 lat. Badani przez okres 6 tygodni przyjmowali preparat BioMarine®570 3 razy dziennie po 3 kapsułki. U wszystkich badanych oceniano obraz morfologiczny krwi obwodowej, określono stężenie składowych dopełniacza C_{1q} , C_3 , C_4 , czynnika B i aktywność hemolityczną – CH_{50} , oceniano generacje reaktywnych form tlenu, wytwarzanie cytokin prozapalnych (IL-12, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-1 β i IL-8) oraz profil cytokin Th₁/Th₂, udział procentowy subpopulacji limfocytów T, limfocytów B i komórek NK. Badania wykonano przed i po zakończeniu przyjmowania preparatu. W okresie miesięcznego stosowania preparatu BioMarine zaobserwowano obniżenie się stężenia C_3 , C_4 i czynnika B i znamieny wzrost C_{1q} . Istotnie wzrosło wytwarzanie TNF- α , zarówno przez limfocyty nie stymulowane, jak i stymulowane PHA (phorbol myristate acetate). Obniżyło się stężenie IL-1 β . Oceniając profil cytokin Th₁/Th₂ stwierdzono istotny wzrost generacji IFN- γ i TNF- α . Preparat nie wpłynął na dystrybucję elementów morfotycznych krwi. Zmianie uległ „rozkład” limfocytów T w postaci znacznego zmniejszenia procentowego udziału limfocytów CD8+ i nieznacznego CD4+ (wskaźnik CD4/CD8 uległ istotnemu powiększeniu). Obserwacje te jednoznacznie mogą wskazywać na potencjalnie lepszą odpowiedź organizmu w kontakcie z patogenami. W okresie objętym obserwacją nikt z pobierających preparat nie chorował na choroby infekcyjne typowe dla okresu jesienno – zimowego.

W następnym badaniu oceniano wpływ preparatu BioMarine®570 na stan kliniczny i wybrane parametry immunologiczne osób z nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych [6].

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

W badaniu wzięło udział 19 ochotników: 11 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 19 – 55 lat. Do grupy badanej zakwalifikowano osoby z nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych, bez chorób ogólnoustrojowych i nie przyjmujące w momencie trwania badania żadnych leków. Preparat przyjmowany był w dawce 3 kapsułki 3 razy dziennie. Przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu badania od każdej z osób pobierano 2 ml krwi w celu wykonania badań immunologicznych. Następnie chorzy byli obserwowani przez 6 miesięcy. W momencie zakończenia badania stwierdzono zmniejszenie się częstotliwości występowania infekcji górnych dróg oddechowych w porównaniu do stanu przed badaniem z 0,65/miesiąc do 0,52/miesiąc. Analiza obrazu odsetkowego krwi u osób chorych przed badaniem wykazała obniżony odsetek limfocytów B (CD19+) i limfocytów T CD8+ w porównaniu do ludzi zdrowych. Po badaniu stwierdzono ich wzrost do wartości obserwowanych u zdrowych. Poziom składowych dopełniacza C3c i C4 oraz jego aktywność hemolityczna (CH50) były wyższe przed rozpoczęciem badania w grupie chorych w porównaniu ze zdrowymi. Po badaniu składowa C4 oraz wartość CH50 zmniejszyły się znamiennie, jednak nie powróciły do zakresu wartości prawidłowych. Podsumowując, stwierdzono, że dieta bogata w kwasy tłuszczowe szeregu omega-3, skwalen, alkiloglicerole może służyć jako narzędzie wspomagające obronę organizmu przed zakażeniem bakteryjnym oraz ograniczeniu przewlekłych procesów zapalnych.

W następnym badaniu oceniano skuteczność działania oleju z wątroby rekina na afty nawrotowe jamy ustnej [7]. Do badania włączono 25 osób: 16 kobiet i 9 mężczyzn w wieku 19 – 60 lat. Do grupy badanej zakwalifikowano osoby z aftami nawrotowymi występującymi przynajmniej raz na miesiąc. Pacjentów obserwowano 2 miesiące przed rozpoczęciem badania w celu oceny liczby nawrotów i liczby aft. Oceniano również następujące parametry immunologiczne: czynność neutrofilów poprzez badanie wytwarzanie reaktywnych form tlenu; skład odsetkowy limfocytów T, limfocytów B i komórek NK oraz poziom składowych dopełniacza C3c i C4. Grupę kontrolną do badań chemoluminescencji neutrofilii i układu dopełniacza stanowiło 19 zdrowych osób. Preparat badani przyjmowali codziennie 3 razy po 3 kapsułki przez 3 miesiące. W momencie zakończenia badania u 2 pacjentów występowały afty, pozostali nie mieli żadnych zmian. Częstotliwość występowania aft zmniejszyła się z 1,56/miesiąc przed badaniem do 0,95/miesiąc po badaniu. Subiektywne odczucia pacjentów

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

odnośnie skuteczności badania wyniosły 56 – 67%. W okresie 2-miesięcznej obserwacji po badaniu aftry nie wystąpiły u 4 pacjentów, u 3 osób nie zaobserwowano złagodzenia choroby, u pozostałych osób w 2 miesiącu po zakończeniu badania nastąpiło zwiększenie częstotliwości i liczby aft, ale z mniejszym nasileniem. Przed badaniem stwierdzono u chorych zmniejszenie odsetka limfocytów B oraz wzrost odsetka limfocytów T HLA-DR+. Po badaniu stwierdzono wzrost odsetka limfocytów T CD3+ i B oraz spadek odsetka limfocytów T HLA-DR+. Przed badaniem wytwarzanie reaktywnych form tlenu było większe, ale po jego zakończeniu powróciło do wartości prawidłowych. Podsumowując można wnioskować, że olej z wątroby rekina przy stosowaniu samodzielnym wydaje się być niewystarczająco skuteczny, ale z uwagi na pozytywny regulujący wpływ na układ immunologiczny, może być polecany jako wzmocnienie naturalnych procesów odpornościowych organizmu w leczeniu skojarzonym z preparatami miejscowymi bądź innymi lekami immunomodulującymi.

W kolejnym badaniu oceniano wpływ preparatu BioMarine®570 na przebieg kliniczny łuszczycy [8]. W badaniu wzięło udział 25 osób: 11 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 19 – 55 lat. Do grupy badanej zakwalifikowano osoby z łuszczycą, które były przez ostatnie dwa lata pod opieką lekarza. Pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od typu łuszczycy: typ I (młodzieńczy) – 14 osób i typ II (dorosłych) – 11 osób. Badani przyjmowali preparat w dawce 4 kapsułki 3 razy dziennie przez okres 4 miesięcy. Utrzymywano u nich również dotychczasowe leczenie. Po badaniu poprawę stanu klinicznego uzyskano u 76% pacjentów. Najlepsze efekty uzyskano u pacjentów, u których czynnikiem prowokującym wysiew łuszczycy lub jej zaostrzenie była infekcja (angina, infekcja wirusowa). Podsumowując, można stwierdzić, że dieta bogata w kwasy tłuszczowe szeregu omega-3, skwalen i alkiloglicerole może służyć jako narzędzie wspomagające obronę organizmu przed zakażeniem bakteryjnym z jednoczesnym ograniczeniem przewlekłych procesów zapalnych.

Kolejne badanie miało na celu ocenę wpływu wyciągu z wątroby rekina tasmańskiego na odporność naturalną ludzi cierpiących na przewlekły gościec stawowy (RZS) [9]. Badanie przeprowadzono na 10 osobach z rozpoznaniem na podstawie kryteriów ARA reumatoidalnym zapaleniem stawów. U wszystkich z tych chorych stosowano również

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

leczenie immunosupresyjne metotreksatem (10 mg tygodniowo), a także doraźnie leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe. Obserwowani pacjenci przez 3 miesiące otrzymywali 3 razy dziennie po 3 kapsułki preparatu BioMarine®570. Przed rozpoczęciem badania u wszystkich pacjentów wykonano oznaczenia: składowych dopełniacza C1q, C3c, C4, CH50, wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT) oraz aktywności komórek NK. U chorych na RZS stwierdzono zmniejszenie wytwarzania RFT przez neutrofile w porównaniu do ludzi zdrowych oraz wyższe stężenie składników dopełniacza. Po okresie badania z użyciem preparatu BioMarine®570 stwierdzono istotne zmniejszenie się stężenia C1q, C3 i CH50. Stężenia te jednak dalej były wyższe niż u zdrowych ludzi. Po badaniu zmniejszyła się również aktywność komórek NK. Uzyskane wyniki wskazują, że preparat ten może oddziaływać na niektóre elementy odporności naturalnej i może być stosowany jako wspomagający naturalne reakcje odpornościowe organizmu w leczeniu RZS.

W kolejnym randomizowanym badaniu oceniano wpływ dojelitowego podawania nienasyconych kwasów tłuszczowych u pacjentów wentylowanych mechanicznie, z ciężką posocznicą i we wstrząsie [10]. Do badania włączono 165 pacjentów w wieku > 18 lat, wentylowanych mechanicznie, posiadających dostęp jelitowy i zdiagnozowaną ciężką posocznicę. Pacjenci w sposób losowy zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali dojelitowo preparat wysokotłuszczowy, niskowęglowodanowy, zbilansowany dla pacjentów z chorobami układu oddechowego. W grupie badanej pacjenci otrzymywali dietę wzbogaconą w nienasycone kwasy tłuszczowe (EPA, GLA – kwas γ -linolenowy) oraz witaminy antyoksydacyjne. Żywnienie to włączano do 6 godzin po spełnieniu przez pacjenta kryteriów włączenia do badania. Końcowej ocenie poddano 103 pacjentów, 62 wykluczono ze względu na naruszenie protokołu badania. Pacjenci obserwowani byli przez 28 dni. U chorych żywionych badaną dietą stwierdzono istotny spadek śmiertelności w porównaniu do pacjentów grupy kontrolnej; całkowity spadek śmiertelności wyniósł 19,4% ($p=0,037$). W badanej grupie stwierdzono również istotną poprawę stanu utlenowania, większą ilość dni na oddechu własnym ($13,4 \pm 1,2$ vs. $5,8 \pm 1,0$; $p<0,001$), większą ilość dni poza oddziałem intensywnej opieki medycznej ($10,8 \pm 1,1$ vs. $4,6 \pm 0,9$; $p<0,001$) i mniejszą częstość występowania niewydolności innych narządów ($p<0,001$). Podsumowując, można powiedzieć, że u pacjentów z ciężką posocznicą lub wstrząsem, dieta

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

wzbogacona w EPA, GLA i antyoksydanty poprawia wyniki terapii i zmniejsza śmiertelność. Może to mieć przeniesienie również na lżejsze choroby, w których używanie preparatu zawierającego nienasycone kwasy tłuszczowe może mieć wpływ na przebieg choroby.

W następnym badaniu oceniano wpływ oleju z wątroby rekina tasmańskiego na nieswoistą odporność przeciwnieinfekcyjną u chorych na cukrzycę typu 2 [11]. Analizie poddano 48 ambulatoryjnych historii chorób osób chorych na cukrzycę typu drugiego pod kątem występowania u nich nieswoistych infekcji górnego odcinka dróg oddechowych w dwóch 12 – miesięcznych przedziałach przed i po 30 – dniowym okresie zażywania 270 kapsułek z olejem z wątroby rekina tasmańskiego. Suplement ten był podawany przez 30 dni co 8 godzin po 3 kapsułki (3 x 570 mg oleju). Ilość infekcji przed podaniem preparatu wynosiła 153/rok, natomiast po podaniu preparatu 42/rok, liczba infekcji w miesiącach marcu i październiku przed badaniem wynosiła 87,2 a po badaniu 8,0. Uśredniony wskaźnik Schlichtkrula w kolejnych miesiącach (przed, w trakcie i po odstawieniu preparatu) nie wykazał różnic znamiennych statystycznie. Podsumowując, stwierdzono, że zastosowanie oleju z wątroby rekina u chorych na cukrzycę typu 2 nie destabilizuje jej, dodatkowo zmniejsza 4-krotnie liczbę nieswoistych infekcji dróg oddechowych w następnym roku po miesięcznym zażywaniu preparatu.

2.7.3.1A.3 Porównanie i analizy wyników badań

Tabela 2. Podsumowanie metod przeprowadzenia poszczególnych badań dotyczących układu immunologicznego

| Autor, rok [referencje] | Liczba ośrodków badawczych, | Projekt Typ kontroli | Preparaty badane i porównawcze | Cel badania | Czas trwania | Badana grupa | Wyniki |
|-------------------------|-----------------------------|---|---|---|--------------|------------------------------|--|
| Hodge i wsp. 1998 [4] | Badanie wieloośrodkowe | Badanie randomizowane z podwójnym zamaskowaniem | Dieta zawierająca tłuszcze omega-3 (olej rzepakowy) lub omega-6 (olej słonecznikowy). Dodatkowo w grupie omega-3 w kapsułkach 0,18 g kwasu eikozapentenenowego (EPA) i 0,12 g kwasu dokozaheksaenowego (DHA), w grupie omega-6 kapsułki z placebo zawierające kombinację oleju z krokosza (0,45 g), oleju palmowego (0,45 g) i oleju z oliwek (0,1 g) | Ocena skuteczności oleju z wątroby rekina u dzieci chorujących na astmę | 6 mies. | 39 dzieci w wieku 8 - 12 lat | ↑ fosfolipidów w osoczu, ↑ zawartości EPA, brak istotnej statystycznie różnicy w badaniach spirometrycznych i w ciężkości astmy, ↓ liczby eozynofili w grupie omega-3 oraz ↓ TNF- α |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--|---|---|-----------|--|---|
| Tchórzewski i wsp. 2005 [5] | Badanie jednośrodkowe | Nierandomizo- wane badanie kontrolne | BioMarine570 3 razy dziennie po 3 kapsułki | Ocena wpływu preparatu BioMarine570 pobieranego przez osoby zdrowe w warunkach normalnych obciążeń zawodowych na ich odporność naturalną | 6 tygodni | 10 zdrowych osób (3 mężczyzn i 7 kobiet) w wieku 35 – 65 lat | ↓ C ₃ , C ₄ , czynnik B, ↑ C _{1q} , TNF- α , W profilu cytokin Th ₁ /Th ₂ - ↑ IFN- γ i TNF- α ↑ wskaźnika CD4/CD8 |
|--------------------------------|--------------------------|--|---|---|-----------|--|---|

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--|---|---|---------|---|--|
| Lewkowicz i wsp. 2002 [6] | Badanie jednośrodkowe | Nierandomizo- wane badanie kontrolne | BioMarine570 - 3 kapsułki 3 razy dziennie | Wpływ preparatu BioMarine570 na stan kliniczny i wybrane parametry immunologiczn e osób z nawracającymi infekcjami górnymi dróg oddechowych | 6 mies. | 19 ochotników: 11 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 19 – 55 lat | ↓ częstotliwości infekcji górnych dróg oddechowych z 0,65/miesiąc do 0,52/miesiąc, powrót do wartości prawidłowych obrazu odsetkowego limfocytów B (CD19+) i limfocytów T CD8+, ↓ poziomu C4 oraz wartość CH50 |
| Gurańska i wsp. 2001 [7] | Badanie jednośrodkowe | Nierandomizo- wane badanie kontrolne | BioMarine570 - 3 razy dziennie po 3 kapsułki przez 3 miesiące | Skuteczność działania oleju z wątroby rekina na afty nawrotowych | 7 mies. | 25 osób: 16 kobiet i 9 mężczyzn w wieku 19 – 60 lat, grupa kontrolna – 19 osób. | ↓ częstotliwości występowania aft z 1,56/miesiąc przed badaniem do 0,95/miesiąc po badaniu, subiektywne odczucia skuteczności badania u 56 – 67% pacjentów, ↑ odsetka limfocytów T CD3+ i B |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------------------|---|---|---------|--|--|
| Markowski A. [8] | Badanie jednośrodkowe | Nierandomizowane badanie kontrolne | BioMarine570 - 3 razy dziennie po 4 kapsułki przez 4 miesiące | wpływ preparatu BioMarine570 na przebieg kliniczny łuszczycy | 4 mies. | 25 osób: 11 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 19 – 55 lat | Poprawa stanu klinicznego u 76% pacjentów. |
| Tchórzewski i wsp. 2002 [9] | Badanie jednośrodkowe | Nierandomizowane badanie kontrolne | BioMarine570 - 3 razy dziennie po 3 kapsułki przez 3 miesiące | ocenę wpływu wyciągu z wątroby rekina tasmańskiego na odporność naturalną ludzi cierpiących na przewlekły gościec stawowy (RZS) | 3 mies. | 10 osób z rozpoznaniem na podstawie kryteriów ARA reumatoidalnym zapaleniem stawów | ↓ stężenia C1q, C3 i CH50 oraz aktywności komórek NK |

| | |
|---|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine® 570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|--|---|--|---|--|---|
| Pontes-Arruda i wsp. 2006 [10] | Badanie wieloośrodkowe | Randomizowane badanie kliniczne | Grupa kontrolna - dojelitowo preparat wysokotłuszczowy, niskowęglowodanowy, zbilansowany dla pacjentów z chorobami układu oddechowego, grupa badana - dieta wzbogaconą w nienasycone kwasy tłuszczowe (EPA, GLA – kwas γ -linolenowy) oraz witaminy antyoksydacyjne | Wpływ dojelitowego podawania nienasyconych kwasów tłuszczowych u pacjentów wentylowanych mechanicznie, z ciężką posocznicą i we wstrząsie | Badanie było prowadz one przez 28 dni | 165 pacjentów w wieku > 18 lat, wentylowanych mechanicznie posiadających dostęp jelitowy i zdiagnozowaną ciężką posocznicę | ↓ śmiertelności, ↑ ilości dni na oddechu własnym, ↓ częstość występowania niewydolności narządów |
| Trojanowski i wsp. [11] | Badanie jednośrodkowe | Nierandomizo- wane badanie kontrolne | BioMarine570 przez 30 dni co 8 godzin po 3 kapsułki (3 x 570 mg oleju) | Wpływ oleju z wątroby rekina tasmańskiego na nieswoistą odporność przeciwniekcyj ną u chorych na cukrzycę typu 2 | 2 lata | 48 pacjentów ambulatoryjny h ze stwierdzoną cukrzycą typu 2 | ↓ częstości i liczby infekcji z 153/rok do 42/rok, w miesiącach marcu i październiku z 87,2 do 8. |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.1A.3.1 Badane populacje

Populacje pacjentów opisane w punkcie 2.7.3.1A.2 charakteryzują się dużą reprezentatywnością. Obejmują one chorych obojga płci, w różnych przedziałach wiekowych i o różnym charakterze objawów. Dzięki temu profil populacji chorych uczestniczących w powyższych badaniach odpowiada przewidywanej populacji pacjentów otrzymujących preparat po wprowadzeniu go do obrotu.

2.7.3.1A.3 3 Porównanie wyników w subpopulacjach

Oceniając skuteczność działania substancji składowych oleju z wątroby rekina i ich komparatorów w indywidualnych badaniach nie stwierdzono znamienych różnic dotyczących wyników leczenia w zależności od czynników, takich jak: cechy demograficzne (wiek, płeć, rasa) ani innych czynników wewnętrznych i zewnętrznych (ciężkość choroby, współistniejące choroby, jednocześnie przyjmowane leki, alkohol, tytoń, masa ciała).

2.7.3.1A.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania

Omawiane badania kliniczne obejmowały podawanie oleju z wątroby rekina lub substancji wchodzących w jego skład w postaci kapsułek 3 x 570 mg/d oraz wyższych zgodnie z powszechnie przyjętymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania. Nie stwierdzono różnic w zależnościach dawka – odpowiedź wynikających z wieku, płci, rasy, choroby pacjenta lub innych czynników.

2.7.3.1A.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono zmian świadczących o rozwoju tolerancji, czy reakcji z odbicia.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.1B Układ sercowo – naczyniowy

2.7.3.1B.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej

Olej z wątroby rekina jest wskazany do wspomagania odporności w chorobach serca i naczyń. W badaniach klinicznych udowodniono jego wpływ na redukcję incydentów wieńcowych oraz modyfikację profilu lipidowego osocza odpowiedzialnego za procesy miażdżycowe. Zakres charakterystyki populacji chorych objętych badaniami uwzględniający zarówno wiek, płeć jak i stopień zaawansowania choroby pozwala aktualnie na wiarygodną ocenę skuteczności stosowania preparatu w oparciu o badania opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym.

2.7.3.1B.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań

W przeglądzie przeprowadzonym przez The Cochrane Collaboration przeanalizowano wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na prewencję i leczenie chorób układu sercowo – naczyniowego [12]. Do metaanalizy włączono wszystkie randomizowane badania kliniczne, w których zawarte były zalecenia dietetyczne dotyczące stosowania nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Dodatkowo włączono też do analizy badania kohortowe. Przeanalizowano badania dotyczące dorosłych powyżej 18 roku życia mających jakiekolwiek ryzyko wystąpienia chorób sercowo – naczyniowych z lub bez współistniejącej choroby tego układu. Interwencją była: suplementacja diety, wprowadzana dieta lub zalecenia dietetyczne zawierające nienasycone kwasy tłuszczowe. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ogólna śmiertelność. Innymi ważnymi punktami były złożone zdarzenia sercowo – naczyniowe (zawały serca, bóle zamostkowe, udary, nagła śmierć sercowa, nieplanowane sercowo – naczyniowe interwencje chirurgiczne), rak i inne działania uboczne. Drugorzędowymi punktami końcowymi były pojedyncze zdarzenia sercowo – naczyniowe, zmiana czynników ryzyka i jakość życia. W tym celu przeszukano bazy: Medline, Cochrane Library i Embase. Odnaleziono 44 randomizowane badania kliniczne, w których w sumie uczestniczyło 36 913 osób. W większości badań pacjentami byli mężczyźni, natomiast przewagę kobiet stwierdzono w 7 badaniach. Badania głównie opierały się na suplementacji

diety. Do metaanalizy włączono również 47 badań kohortowych. W ocenianych badaniach pierwszorzędowym punktem było realtywne ryzyko śmierci. Dieta zawierająca kwasy omega-3 w porównaniu do placebo lub bez wskazań dietetycznych wykazała $RR=0,87$ (95% CI: 0,73 – 1,03; $p_{\text{heterogeniczności}}=0,04$). W metaanalizie badań kohortowych RR dla tego punktu końcowego wyniosło 0,98 (95% CI: 0,48 – 0,88; $p_{\text{heterogeniczności}}=0,21$), co oznacza, że w badaniach tych kwasy omega-3 wywierały efekt protekcyjny na śmiertelność z powodu chorób sercowo – naczyniowych. Metaanaliza dla kolejnego punktu końcowego – złożonych zdarzeń sercowo – naczyniowych w badaniach randomizowanych wykazała brak znaczącego wpływu na ryzyko ich wystąpienia – $RR=1,09$ (95% CI: 0,87 – 1,37; $p_{\text{heterogeniczności}}=0,07$). Również analiza badań kohortowych nie wykazała wpływu diety zawierającej kwasy omega-3 na redukcję występowania zdarzeń sercowo – naczyniowych – $RR=0,91$ (95% CI: 0,73 – 1,13; $p_{\text{heterogeniczności}}<0,0001$). Dla drugorzędowego punktu końcowego – śmierci z przyczyn sercowo – naczyniowych wykazano, że dieta omega-3 nie zmniejsza tego ryzyka, $RR=0,90$ (95% CI: 0,61 – 1,33; $p_{\text{heterogeniczności}}=0,88$). Metaanaliza badań kohortowych sugerowała znaczącą redukcję dla tego punktu końcowego, jednak również wykazywała znaczącą heterogeniczność. Jeśli chodzi o kolejne punkty końcowe to nie wykazano również wpływu kwasów omega-3 na zmniejszenie występowania zawału serca zarówno w badaniach randomizowanych, jak i kohortowych. Wpływ na redukcję zdarzeń w postaci nagłej śmierci sercowej stwierdzono tylko w badaniach kohortowych, w jednym z badań randomizowanych (DART2) stwierdzono nawet wzrost tego ryzyka. Dieta zawierająca kwasy omega-3 nie miała też znaczącego wpływu na częstość występowania udaru mózgu. Stwierdzono, że nienasycone kwasy tłuszczowe w diecie miały wpływ na zmniejszenie poziomu triglicerydów w osoczu o średnio -0,40 mmol/l (95% CI: -0,56 - -0,23; $p_{\text{heterogeniczności}}=0,003$), nie miały wpływu na poziom cholesterolu, natomiast podwyższały stężenie LDL o średnio 0,13 mmol/l (95% CI: 0,03 – 0,22; $p_{\text{heterogeniczności}}=0,58$). Kwasy omega-3 w diecie nie miały również wpływu na redukcję ciśnienia tętniczego krwi. Podsumowując, stwierdzono, że uzyskane wyniki nie wykazują wpływu kwasów omega-3 w diecie na redukcję śmiertelności ani zdarzeń sercowo – naczyniowych, jednak mają wspomagający wpływ na poprawę niektórych parametrów istotnych w prewencji i leczeniu chorób tego układu.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

W kolejnym przeglądzie przeprowadzonym przez The Cochrane Collaboration badano wpływ diety zawierającej nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 na chromanie przestankowe [13]. Przeszukano badania zarejestrowane w Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group i Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dodatkowo przeszukano również literaturę firm farmaceutycznych produkujących preparaty zawierające te tłuszcze. Do analizy zakwalifikowano randomizowane badania kliniczne porównujące nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 z placebo lub dietą niezawierającą tych tłuszczów. Do badania włączono cztery badania z łączną liczbą uczestników – 203. Jakość tych badań była dobra. Wszystkie z nich porównywały kwasy tłuszczowe omega-3 z placebo, 2 badania dodatkowo z innymi tłuszczami. W żadnym z badań nie znaleziono oceny jakości życia lub oceny zmian angiograficznych. Okazało się, że suplementacja nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie redukowała poziom triglicerydów. WMD (weighted mean difference) wyniosła -0,66 mmol/l (95% CI: -1,24 - -0,09). Redukowała również wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego – WMD=-1,94 mmHg (95% CI: -3,58 - -0,29). Tłuszcze omega-3 powodowały jednak wzrost całkowitego cholesterolu – WMD=0,41 mmol/l (95% CI: 0,03 - 0,80) oraz poziomu cholesterolu LDL – WMD=0,43 mmol/l (95% CI: -,12 - -0,74). Podsumowując, stwierdzono, że nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 wykazały pozytywny efekt biochemiczny i hemodynamiczny u osób cierpiących na chromanie przestankowe. Efekty działania wymagają jednak dodatkowych badań na tym polu.

W następnym badaniu oceniano wpływ kwasów tłuszczowych szeregu n-3 w prewencji migotania przedsionków po pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG) [14]. Do badania włączono 160 pacjentów. Zostali oni losowo przydzieleni do 2 grup, pierwsza grupa złożona z 81 pacjentów stanowiła grupę kontrolną, druga grupa złożona z 79 pacjentów otrzymywała wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) w dawce 2g/dobę, zaczynając 5 dni przed zabiegiem, aż do momentu wypisania ze szpitala. Pierwszorzędowym ocenianym punktem końcowym było wystąpienie migotania przedsionków (AF) w okresie pooperacyjnym. Drugorzędowym punktem końcowym była długość pobytu w szpitalu po operacji. Kliniczna i chirurgiczna charakterystyka pacjentów w obu grupach była podobna. Pooperacyjnie AF stwierdzono u 27 pacjentów w grupie kontrolnej (33,3%) i u 12 pacjentów w grupie PUFA (15,2%)(p=0,013). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

pooperacyjnych powikłań i śmiertelności. Po CABG pacjenci otrzymujący PUFA byli hospitalizowani znacznie krócej w porównaniu z grupą kontrolną ($7,3 \pm 2,1$ dnia vs. $8,2 \pm 2,6$ dnia; $p=0,017$). Podsumowując badanie, stwierdzono, że podawanie kwasów tłuszczowych PUFA podczas hospitalizacji u pacjentów operowanych metodą CABG znacząco redukuje występowanie AF (54,4%) oraz jest związane z krótszym pobytem w szpitalu.

W kolejnym opisywanym w literaturze badaniu Health Professional Follow-Up Study badano wpływ przyjmowania nienasyconych kwasów tłuszczowych na ryzyko choroby niedokrwiennej serca [15]. W grupie 45 722 uczestników badania w czasie 14 lat obserwacji doszło do 218 przypadków nagłego zgonu sercowego, 1521 przypadków niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, a u 2306 osób pojawiły się objawy choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono, że mniejsze od średniej (250 mg/24h) spożycie kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA), przy wyższym spożyciu kwasów tłuszczowych n-6 (powyżej średniej 11,2 g/24h) zmniejsza ryzyko nagłego zgonu sercowego (iloraz szans 0,76; 95% CI: 0,52 – 1,11), ale nie wpływ na ryzyko wystąpienia niezakończonego zgonem zawału serca czy innych incydentów sercowo – naczyniowych. Jeśli spożycie EPA i DHA jest powyżej średniej to niskie spożycie kwasów tłuszczowych omega-6 obniża o 48% ryzyko nagłego zgonu sercowego, a ich wysokie spożycie o 60%. Spożycie kwasu alfa-linolenowego (ALA) w ilościach powyżej średniej (tj. 1080 mg/24h) nie wpływało znacząco na ryzyko nagłego zgonu sercowego, stwierdzono jednak istotną statystycznie redukcję (o 11 – 12%) częstości niezakończonych zgonem zawałów serca. Stwierdzono również, że przy spożyciu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 <100 mg/24h i spożywaniu ALA w ilościach przekraczających 1g/24h wiązało się z 50% redukcją wystąpienia niezakończonego zgonem zawału serca oraz incydentów wieńcowych ogółem. Podsumowując, można stwierdzić, że w celu obniżenia ryzyka wieńcowego należy zwiększyć spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3, ale korzystny efekt spożycia ALA jest widoczny, gdy zawartość EPA i DHA w diecie jest niska.

| | |
|---|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine® 570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.1B.3 Porównanie i analizy wyników badań

Tabela 3. Podsumowanie metod przeprowadzenia poszczególnych badań dotyczących układu sercowo - naczyniowego

| Autor, rok [referencje] | Liczba ośrodków badawczych, | Projekt Typ kontroli | Preparaty badane i porównawcze | Cel badania | Czas trwania | Badana grupa | Wyniki |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|------------------|---|--|
| Hooper i wsp. 2004 [12] | Metaanaliza | Badania randomizowane i kohortowe | Suplementacja diety, wprowadzana dieta lub zalecenia dietetyczne zawierające nienasycone kwasy tłuszczowe, dawka kwasów omega-3 od 0,4 do 7g/ dobę | Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na prewencję i leczenie chorób układu sercowo - naczyniowego | Od 6 do 48 mies. | 36 913 osób biorących udział w 44 badaniach | Efekt protekcyjny odnośnie śmiertelności w chorobach sercowo – naczyniowych. Brak wpływu na wystąpienie zdarzeń sercowych. Brak wpływu na zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu chorób układu krążenia. Brak istotnego statystycznie wpływu na zmniejszenie występowania zawału mięśnia sercowego. Doszło do ↓ triglicerydów oraz ↑ LDL. Stwierdzono brak wpływu kwasów omega-3 na spadek ciśnienia tętniczego krwi |

| | |
|---|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine® 570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------|---|---|---|--|---|--|
| Sommerfield i wsp. [13] | Metaanaliza | Badania randomizowane | Dieta zawierająca nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w porównaniu z placebo lub dietą niezawierającą tych tłuszczów. 1,2 – 2,8 g/dobę EPA i 1,2 – 2,8 g/dobę DHA. | Wpływ diety zawierającej nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 na chromanie przestankowe | Od 4 tygodni do 2 lat | Łączna liczna uczestników badań wyniosła 203. | ↓ triglicerydów o średnio 0,66 mmol/l ↓ rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi o średnio 1,94 mmHg ↑ cholesterolu całkowitego (o 0,41 mmol/l) i LDL (o 0,43 mmol/l) |
| Calo i wsp. 2005 [14] | Badanie jednośrodkowe | Randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zamaskowaniem | Grupa badana – PUFA w dawce 2g/dobę | Wpływ kwasów tłuszczowych szeregu n-3 w prewencji migotania przedsionków po pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG) | Badanie trwało półtora roku, leczenie od kilku do kilkunastu dni | 160 pacjentów | ↓ częstotliwości występowania migotania przedsionków i długości pobytu na oddziale po operacji |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--|---|--|--------|---|---|
| Mozaffarian i wsp. 2004 [15] | Badanie wielośrodkowe | Nierandomizo- wane badanie kontrolne | Spożywanie w diecie kwasów EPA i DHA w dawkach od <100 mg/dobę do >250 mg/dobę. Spożywanie w diecie kwasu ALA w dawce przekraczającej 1g/dobę | wpływ przyjmowania nienasyconych kwasów tłuszczowych na ryzyko choroby niedokrwiennej serca | 14 lat | 45 722 osoby włączone do obserwacji | Zwiększone spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 wpływa na obniżenie się ryzyka wieńcowego. Wpływ kwasu ALA jest widoczny przy niskim spożyciu kwasów EPA i DHA. |
|------------------------------------|--------------------------|--|---|--|--------|---|---|

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.1B.3.1 Badane populacje

Populacje pacjentów opisane w punkcie 2.7.3.1B.2 charakteryzują się dużą reprezentatywnością. Obejmują one chorych obojga płci, w różnych przedziałach wiekowych i o różnym charakterze objawów. Dzięki temu profil populacji chorych uczestniczących w powyższych badaniach odpowiada przewidywanej populacji pacjentów otrzymujących preparat po wprowadzeniu go do obrotu.

2.7.3.1B.3 3 Porównanie wyników w subpopulacjach

Oceniając skuteczność działania substancji składowych oleju z wątroby rekina i ich komparatorów w indywidualnych badaniach nie stwierdzono znamienych różnic dotyczących wyników podawania w zależności od czynników, takich jak: cechy demograficzne (wiek, płeć, rasa) ani innych czynników wewnętrznych i zewnętrznych (ciężkość choroby, współistniejące choroby, jednocześnie przyjmowane leki, alkohol, tytoń, masa ciała).

2.7.3.1B.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania

Omawiane badania kliniczne obejmowały podawanie oleju z wątroby rekina lub substancji wchodzących w jego skład zgodnie z powszechnie przyjętymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania. Nie stwierdzono różnic w zależnościach dawka – odpowiedź wynikających z wieku, płci, rasy, choroby pacjenta lub innych czynników.

2.7.3.1B.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono zmian świadczących o rozwoju tolerancji, czy reakcji z odbicia.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.1C Choroby nowotworowe

2.7.3.1C.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej

Olej z wątroby rekina jest wskazany jako wspomagający odporność w chorobach nowotworowych. Stwierdzono, że może być stosowany podczas leczenia chemioterapeutycznego lub napromieniania w celu lepszej tolerancji tego leczenia oraz zapobiega kacheksji. Zakres charakterystyki populacji chorych objętych badaniami uwzględniający zarówno wiek, płeć jak i stopień zaawansowania choroby pozwala aktualnie na wiarygodną ocenę skuteczności stosowania preparatu w oparciu o badania opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym.

2.7.3.1C.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań

W przeglądzie przeprowadzonym przez The Cochrane Collaboration oceniano efektywność i bezpieczeństwo stosowania kwasu eikozapentaenowego (EPA) na ograniczenie kacheksji i objawów towarzyszących u pacjentów z nieuleczalnym lub zaawansowanym rakiem [16]. Badający skupili się na wyszukaniu randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano suplementację oleju rybnego u pacjentów z nowotworem. Do badania ostatecznie włączono 5 RCT (randomized clinical trial), w których w sumie uczestniczyło 587 pacjentów. Trzy z nich porównywały EPA z placebo a dwa z dopasowaną aktywną kontrolą. Średnia wieku pacjentów wyniosła 66,4 lat w grupach badanych i 65,6 w grupach kontrolnych. Pacjenci otrzymywali w badaniu Bruera 18 żelatynowych kapsułek dziennie, zawierających 1000 mg oleju rybnego (180 mg EPA). Podobnie w badaniu Gogos'a z tym, że jedna kapsułka zawierała 170 mg EPA. W badaniu Zuijdgeest 2000 pacjenci otrzymywali 6 g EPA. W badaniu Fearona pacjenci z rakiem trzustki otrzymywali 2,2 g EPA. W badaniu Jatoi badani w zależności od grupy otrzymywali od 600 mg do 1,09 g EPA. W badaniu Fearona stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy suplementacją diety EPA a wzrostem wagi ciała (korelacja Pearsona – $r = 0,50$; $p < 0,001$). W badaniu Jatoi przyrost wagi nie był statystycznie istotny. W pozostałych badaniach również nie zaobserwowano znaczącej poprawy. W badaniu Gogos'a stwierdzono statystycznie istotny wzrost długości przeżycia pacjentów zażywających olej rybi

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

($p < 0,025$). W pozostałych badaniach nie stwierdzono tego faktu. Przyjmowanie EPA nie wiązało się również z poprawą jakości życia pacjentów. W badaniu Bruera stwierdzono poprawę sprawności, jednak nie mającą istotności statystycznej. Również w tym badaniu stwierdzono poprawę apetytu w grupie badanej i grupie placebo, co nie dało istotności statystycznej. Podsumowując, stwierdzono, że do oceny efektywności EPA w leczeniu wspomagającym chorych na raka należy prowadzić dalsze badania, gdyż zebrane w tym opracowaniu dane są niewystarczające. EPA może mieć wpływ na poprawę objawów co potwierdzono w kilku przedstawionych badaniach.

Skuteczność terapii z użyciem alkilogliceroli (0,3-2,6 g dziennie) w przeciwdziałaniu powstawania leukopenii i trombocytopenii w trakcie radioterapii chorych na raka szyjki macicy została wykazywana przez Brohulta [17,18]. Badania prowadzone przez niego w latach 1963-1972 wykazały, iż u chorych z rakiem szyjki macicy przyjmujących alkiloglicerole następuje poprawa stanu klinicznego, ocenianego stopniem zaawansowania nowotworu. Stwierdzono także, że taka terapia skutkuje mniejszym odsetkiem zgonów spowodowanych nowotworem po 5 latach od terapii i tendencja ta jest obserwowana niezależnie od wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu.

| | |
|---|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine® 570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.1C.3 Porównanie i analizy wyników badań

Tabela 4. Podsumowanie metod przeprowadzenia poszczególnych badań dotyczących chorób nowotworowych

| Autor, rok [referencje] | Liczba ośrodków badawczych, | Projekt Typ kontroli | Preparaty badane i porównawcze | Cel badania | Czas trwania | Badana grupa | Wyniki |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|---|---|------------------------|---------------|---|
| Dewey i wsp. 2007 [16] | Przegląd systematyczny | Badania randomizowane | Suplementacja oleju rybnego w diecie. Pacjenci zażywali od 180 mg do 2,2 g EPA/dobę w postaci kapsułek. | Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu eikozapentaenowego (EPA) na ograniczenie kacheksji i objawów towarzyszących u pacjentów z nieuleczalnym lub zaawansowanym rakiem | Od tygodnia do 4 mies. | 587 pacjentów | W jednym z badań wykazano: ↑ wagi ciała po suplementacji EPA oraz istotny wzrost długości przeżycia |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------|--|---|-------------|-------------|---|
| Brohult i wsp. 1963 [17,18] | Badania jednośrodkowe | Badania kontrolne | Alkiloglicerole przyjmowane w okresie radioterapii | Wpływ diety zawierającej alkiloglicerole w ochronnym działaniu podczas radioterapii | Brak danych | Brak danych | ↓ częstości leukopenii i trombocytopenii ↓ odsetka zgonów po 5 latach od terapii |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------|--|---|-------------|-------------|---|

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.1C.3.1 Badane populacje

Populacje pacjentów opisane w punkcie 2.7.3.1C.2 charakteryzują się dużą reprezentatywnością. Obejmują one chorych obojga płci, w różnych przedziałach wiekowych i o różnym charakterze objawów. Dzięki temu profil populacji chorych uczestniczących w powyższych badaniach odpowiada przewidywanej populacji pacjentów otrzymujących preparat po wprowadzeniu go do obrotu.

2.7.3.1C.3.2 Porównanie wyników w subpopulacjach

Oceniając skuteczność działania substancji składowych oleju z wątroby rekina i ich komparatorów w indywidualnych badaniach nie stwierdzono znamienych różnic dotyczących wyników badania w zależności od czynników, takich jak: cechy demograficzne (wiek, płeć, rasa) ani innych czynników wewnętrznych i zewnętrznych (ciężkość choroby, współistniejące choroby, jednocześnie przyjmowane leki, alkohol, tytoń, masa ciała).

2.7.3.1C.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania

Omawiane badania kliniczne obejmowały podawanie oleju z wątroby rekina lub substancji wchodzących w jego skład zgodnie z powszechnie przyjętymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania. Nie stwierdzono różnic w zależnościach dawka – odpowiedź wynikających z wieku, płci, rasy, choroby pacjenta lub innych czynników.

2.7.3.1C.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono zmian świadczących o rozwoju tolerancji, czy reakcji z odbicia.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.2 Badania skuteczności nie związane ze wskazaniami

2.7.3.2.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności

Stosowanie nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 wspomagająco odporność w schizofrenii jest nadal badane. Podobnie ma się sytuacja z wspomaganie w mukowiscydozie. Dotychczasowe wyniki nie dają jeszcze jednoznacznej odpowiedzi na ich skuteczność.

2.7.3.2A.2 Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Wykorzystanie kwasów omega-3 jako suplementację diety podczas leczenia schizofrenii oceniono w przeprowadzonym przez The Cochrane Collaboration przeglądzie [19]. Badania prowadzono na stosunkowo niewielką skalę z łączną liczną uczestników wynoszącą 313 ochotników. Jedynie wyniki badań otrzymane w studiach z liczbą 30 ochotników wskazywały na możliwe właściwości antypsychotyczne tej grupy związków. W badaniach porównawczych z placebo na tych małych grupach ochotników wykazały redukcję ilości spożywanych neuroleptyków (RR = 0.73 95% CI: 0.54 – 1.00) oraz poprawę stanu mentalnego. Stwierdzono, że uzyskane dane wymagają dalszych badań, a stosowanie kwasów omega-3 jako suplementacji diety u chorych na schizofrenię można określić dalej jako eksperymentalne.

Sugeruje się też zastosowanie kwasów szeregu n-3 również w leczeniu mukowiscydozy. Praca przeglądowa przeprowadzona przez The Cochrane Collaboration objęła dwa badania kliniczne. W jednym z nich wzięło udział 31 uczestników, a w drugim – 19 uczestników [20]. W tym drugim badaniu stwierdzono poprawę FEV₁ oraz zmniejszenie się odkrztuszonej wydzieliny. Ocena statystyczna wskazuje jednak na potrzebę dalszych poszerzonych badań, chociaż przedstawione studia sugerują pewne korzyści terapeutyczne podczas leczenia mukowiscydozy.

| | |
|---|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine® 570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.2.3 Porównanie i analizy wyników badań

Tabela 5. Podsumowanie metod i wyników przeprowadzonych badań dotyczących zastosowania preparatu w schorzeniach niezwiązanych ze wskazaniami

| Autor, rok [referencje] | Liczba ośrodków badawczych, | Projekt Typ kontroli | Preparaty badane i porównawcze | Cel badania | Czas trwania | Badana grupa | Wyniki |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--|--|---------------------|--|--|
| Joy i wsp. 2006 [19] | Przegląd systematyczny | Badania randomizowane | Suplementacja w diecie kwasów tłuszczowych EPA w dawce 0d 2 do 3 g/dobę. | Wpływ kwasu eikozapentaeno wego (EPA) na leczenie schizofrenii | Od 6 do 16 tygodni | 16 (badanie Wolina), 90 (badanie Fentona) i 122 (badanie Peet) | W badaniach na małych grupach wykazano redukcję spożycia neuroleptyków i poprawę stanu mentalnego. |

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---|--|-----------|---|---|
| Beckles i wsp. 2002 [20] | Przegląd systematyczny | Randomizowane badania kliniczne | Kwasy tłuszczowe szeregu omega-3 przyjmowane jako suplement diety w dawce – EPA od 2,7 – 3,2 g/dobę i DHA 2,2 g/dobę. | Zastosowanie kwasów szeregu n-3 również w leczeniu mukowiscydozy | 6 tygodni | 13 dzieci w badaniu Henderssona oraz 19 nastolatków i dorosłych w badaniu Lawrence'a | Poprawa FEV ₁ oraz ↓ ilości odkrztuszonej wydzieliny. |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---|--|-----------|---|---|

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.3.2.3.1 Badane populacje

Populacje pacjentów opisane w punkcie 2.7.3.1C.2 charakteryzują się dużą reprezentatywnością. Obejmują one chorych obojga płci, w różnych przedziałach wiekowych i o różnym charakterze objawów. Dzięki temu profil populacji chorych uczestniczących w powyższych badaniach odpowiada przewidywanej populacji pacjentów otrzymujących preparat po wprowadzeniu go do obrotu.

2.7.3.2.3.2 Porównanie wyników w subpopulacjach

Oceniając skuteczność działania substancji składowych oleju z wątroby rekina i ich komparatorów w indywidualnych badaniach nie stwierdzono znamienych różnic dotyczących wyników leczenia w zależności od czynników, takich jak: cechy demograficzne (wiek, płeć, rasa) ani innych czynników wewnętrznych i zewnętrznych (ciężkość choroby, współistniejące choroby, jednocześnie przyjmowane leki, alkohol, tytoń, masa ciała).

2.7.3.2.4 Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania

Omawiane badania kliniczne obejmowały podawanie oleju z wątroby rekina lub substancji wchodzących w jego skład zgodnie z powszechnie przyjętymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania. Nie stwierdzono różnic w zależnościach dawka – odpowiedź wynikających z wieku, płci, rasy, choroby pacjenta lub innych czynników.

2.7.3.2.5 Efekty tolerancji i reakcja z odbicia

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono zmian świadczących o rozwoju tolerancji, czy reakcji z odbicia.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.4 Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

2.7.4.1 Ekspozycja na preparat

2.7.4.1.1 Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa i opisy badań bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oleju z wątroby rekina w postaci kapsułek opracowano w oparciu o analizę zbiorczą publikowaną w piśmiennictwie.

2.7.4.1.2 Ogólny zakres ekspozycji

Brak jest możliwości oszacowania ogólnego zakresu ekspozycji w opisywanych badaniach zgodnie z zaleceniami CTD z uwagi na różnice w wysokości stosowanych dawek oraz w czasie trwania kuracji.

2.7.4.1.3 Demograficzne i inne cechy populacji badanej

Analizowana populacja chorych charakteryzowała się dużą różnorodnością odnośnie zakresu wieku, stosunkiem liczby kobiet do mężczyzn w indywidualnych badaniach oraz stopniem ciężkości schorzeń. Dane demograficzne poszczególnych populacji omówiono oddzielnie w punktach dotyczących poszczególnych wskazań.

2.7.4.2 Zdarzenia niepożądane

2.7.4.2.1 Analiza zdarzeń niepożądanych

W badaniach prowadzonych zarówno na ludziach nie zaobserwowano, aby przyjmowanie preparatów olejów rybich miało działanie toksyczne, alergizujące, teratogenne, karcinogenne. Badania na związkach skwalenu i alkilogliceroli oddzielnie (nie w mieszaninie pod postacią oleju) również nie wykazały podobnego działania. Jedynym oznaczalnym składnikiem, który może mieć znaczenie w przypadku przedawkowania

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

preparatu są wielonienasycone kwasy tłuszczowe szeregu n-3. Niekorzystne działanie może wystąpić po przekroczeniu dawki 4g na dobę NNKT n-3. Ze względu na to, iż zawartość kwasów NNKT n-3 w jednej kapsułce wynosi 25 mg (dawka 20 kapsułek na dobę to 0,5g NKT n-3) niemożliwym jest przekroczenie dopuszczalnej dziennej dawki stosując się do zaleceń przyjmowania preparatu podanego przez producenta. Niemniej jednak autorzy sugerują wzięcie pod uwagę następujących możliwości wystąpienia objawów niepożądanych: 1) nasilenie działania leków przeciwzakrzepowych, 2) wydłużenie czasu krzepnięcia krwi, 3) podbiegnięcia krwawe.

Skwalen może incydentalnie powodować wystąpienie odczynów alergicznych lub stanów zapalnych górnych dróg oddechowych.

2.7.4.2.1.1 Częste zdarzenia niepożądane

W przeprowadzonym przeglądzie piśmiennictwa nie stwierdzono żadnych częstych działań niepożądanych. Jedyne zaobserwowane działania niepożądane wiązały się z trudnościami z przełknięciem kapsułki.

2.7.4.2.1.2 Zgony

W piśmiennictwie międzynarodowym nie odnaleziono badań klinicznych, w przebiegu których opisano by przypadki zgonów związanych przyczynowo z doustnym podaniem preparatów zawierających olej z wątroby rekina.

2.7.4.2.1.3 Inne ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie dotyczy

2.7.4.2.1.4 Inne znaczące zdarzenia niepożądane

Nie dotyczy

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.4.2.2 Opisy

Nie dotyczy.

2.7.4.3 Oceny klinicznych badań laboratoryjnych

Nie dotyczy

2.7.4.4 Czynności życiowe, badanie lekarskie i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem

Nie zaobserwowano istotnego wpływu oleju z wątroby rekina na objawy czynności życiowych.

2.7.4.5 Bezpieczeństwo w specjalnych grupach i sytuacjach

2.7.4.5.1 Czynniki wewnętrzne

Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu oleju z wątroby rekina na układ sercowo-naczyniowy, ryzyko stosowania preparatu nie jest zwiększone u chorych ze schorzeniami układu krążenia. Ze względu na farmakokinetykę, oleju nie należy stosować u chorych z niewydolnością wątroby wskutek jej marskości, guzów pierwotnych lub przerzutowych.

2.7.4.5.2 Czynniki zewnętrzne

W piśmiennictwie międzynarodowym brak jest danych dotyczących zależności między czynnikami zewnętrznymi takimi jak palenie tytoniu oraz zwyczaje żywieniowe a bezpieczeństwem stosowania oleju z wątroby rekina w postaci doustnej.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.4.5.3 Interakcje leków

Tabela 6. Możliwe interakcje oleju z wątroby rekina i leków

| Leki | Olej z wątroby rekina – rodzaj interakcji |
|-----------------------|---|
| Leki antykoagulacyjne | Zwiększa działanie antykoagulantów |
| Warfaryna | Jednoczesne podawanie obu leków może wzmacniać działanie warfaryny [21] |
| Simwastatyna | Może dojść do zaburzeń farmakokinetyki leku [22] |

2.7.4.5.4 Stosowanie w okresie ciąży i laktacji

Badania i opracowania naukowe dotyczące zastosowania olejów rybich w okresie laktacji dotyczą przede wszystkim wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-3. W okresie ciąży NNKT n-3 przechodzą przez łożysko do organizmu płodu. Zapotrzebowanie na NNKT n-3 gwałtownie wzrasta po 31 tygodniu ciąży, kiedy zaczyna się aktywne tworzenie układu nerwowego, a ilość NNKT n-3 dostarczanych noworodkowi zależna jest od składu pokarmu otrzymywanego wraz z mlekiem matki. Stwierdzono, iż podawanie DHA kobietom w okresie laktacji ma korzystny wpływ na rozwój noworodka. Odnotowano także dodatnią korelację pomiędzy ilością przyjmowanego przez kobiety ciężarne kwasu DHA, a wagą urodzeniową, obwodem głowy oraz długością ciała noworodka. wcześniaki pozbawione naturalnego mleka matki, ale karmione mieszankami z dodatkami DHA wykazały poprawę rozwoju ocenianą w skali Bayley'a [23]. Należy zwrócić uwagę na fakt niezaleconego przyjmowania skwalenu podczas ciąży i podczas karmienia piersią.

2.7.4.5.5 Przedawkowanie

Może wystąpić przy poziomie spożycia 35 mg/kg m.c. (100 kapsułek na dobę). W piśmiennictwie nie odnaleziono żadnych opisów dotyczących efektów przedawkowania preparatu.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.4.5.6 Nadużywanie preparatu

W dostępnej literaturze brak jest badań sugerujących potencjalną zdolność oleju z wątroby rekina do wywoływania uzależnienia.

2.7.4.5.7 Odstawienie preparatu i efekt z odbicia

W piśmiennictwie międzynarodowym brak jest danych świadczących o istnieniu reakcji odstawienia oleju z wątroby rekina i efektu z odbicia.

2.7.4.5.8 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej

Nie odnotowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

2.7.4.6 Dane uzyskane po wprowadzeniu preparatu do obrotu

Dane dotyczące oleju z wątroby rekina (BioMarine 570) po wprowadzeniu do obiegu znajdują się w Module 5.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

2.7.5 Piśmiennictwo

1. Lewkowicz P., Lewkowicz N., Tchórzewski H.: Przegląd piśmiennictwa dotyczącego przemian, działania oraz zastosowania farmakologicznego olejów rybich. Rola skwalenu, alkilogliceroli oraz niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-3 w modulowaniu mechanizmów odporności. Monografia na potrzeby Instytutu Leków.
2. Relas H: Metabolism of squalene in triglyceride-rich lipoproteins in human, Department of Medicine University of Helsinki – Academic dissertation, Helsinki 2001.
3. Relas H., Gylling H., Miettinen T: Fate of intravenously administered squalene and plant sterols in human subjects, Division of Internal Medicine, Department of Medicine, University of Helsinki, Fin-00029 HYKS Helsinki, Finland 2001.
4. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, Pang D, Armour C, Woolcock AJ.: Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. Eur Respir J. 1998 Feb;11(2):361-5.
5. Tchórzewski H., Głowacka E., Banasik M., Lewkowicz P.: Wpływ diety bogatej w związki alkiloglicerole, skwalenu oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-3 na niektóre zjawiska odporności naturalnej u zdrowych. Polski Merkuriusz Lekarski 105/2005.
6. Lewkowicz P, Lewkowicz N, Głowacka E, Tchórzewski H.: Rola alkilogliceroli, skwalenu i wielonienasyconych kwasów omega 3 w zwalczaniu infekcji bakteryjnych - modyfikacja naturalnych (wrodzonych) mechanizmów odporności. Problemy Ter Mon. 2002, 13, 163.
7. Guranska N., Lewkowicz P., Urbaniak B. i wsp.: Ocena skuteczności leczenia aft nawrotowych olejem z wątroby rekina w aspekcie badań klinicznych i immunologicznych. Pol Merk Lek, 2001, 63, 38.
8. Markowski A.: Wpływ preparatu BioMarine 570 na przebieg kliniczny łuszczycy. Pomorskie centrum medycyny estetycznej. Toruń.
9. Tchórzewski H, Banasik M, Głowacka E, Lewkowicz P.: Modyfikujący wpływ niektórych składowych oleju z wątroby rekina na odporność naturalną u ludzi. Pol Merk Lek. 2002, 76, 329-32.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

10. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD.: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Sep;34(9):2325-33.
11. Trojanowski Z., Markuszewki L., Kucharczyk P., Merenda M., Pawlicki L.: Czy olej z wątroby rekina tasmańskiego ma wpływ na nieswoistą odporność przeciw-infekcyjną u chorych na cukrzycę typu 2? I Klinika Chorób Wewnętrznych WAM w Łodzi. Prezentacja zjazdowa.
12. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim SBJ: Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003177.
13. Sommerfield T, Hiatt WR.: Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003833. Review.
14. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M.: N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 17;45(10):1723-8.
15. Harris S.: Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na układ krążenia. *Medycyna po dyplomie*, vol.15, nr 4/2006.
16. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I.: Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD004597.
17. Brohult A.: Alkoksylglicerols and their use in radiation treatment. *Acta Radiol Suppl.* 1963,233.
18. Brohult A.: Reduced mortality in cancer patients after administration of alkoxyglycerols. *Acta Obst. Gynecol. Scand.* 1988, 65, 779-85.
19. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA.: Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD001257. Review.
20. Beckles Willson N, Elliott TM, Everard ML.: Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002201.

| | |
|--|----------------------------|
| Marinex International Sp. z o.o. | |
| BioMarine®570 - kapsułki elastyczne | |
| Moduł 2 | 2.7 Podsumowanie kliniczne |

21. McClaskey EM, Michalets EL.: Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2007 Jan;27(1):152-60.
22. McKenney JM, Swearingen D, Di Spirito M, Doyle R, Pantaleon C, Kling D, Shalwitz RA.: Study of the pharmacokinetic interaction between simvastatin and prescription omega-3-acid ethyl esters. *J Clin Pharmacol*. 2006 Jul;46(7):785-91.