

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Niniejsze podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) jest ogólnodostępnym i zaktualizowanym podsumowaniem najważniejszych aspektów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej wyrobu. SSCP nie zastępuje instrukcji używania będącej głównym dokumentem gwarantującym bezpieczne użytkowanie wyrobu, nie zawiera również sugestii dotyczących opcji diagnostycznych lub terapeutycznych dla przewidzianych użytkowników lub pacjentów.

Poniższe informacje są przeznaczone dla użytkowników/ personelu medycznego.

W dalszej części dokumentu przedstawiono podsumowanie dla pacjentów.

Numer referencyjny SSCP przekazany przez producenta — 8032472BIOANAbY2AA_SSCP

1. IDENTYFIKACJA WYROBU I INFORMACJE OGÓLNE

1.1 Nazwy handlowe wyrobu

NEOBIANACID, NEOBIANACID PEDIATRIC

1.2 Nazwa i adres producenta

Aboca S.p.A. Società Agricola – Loc. Aboca 20 – 52037 Sansepolcro (AR) – Włochy

1.3 Numer SRN (Single Registration Number) producenta

IT-MF-000029499

1.4 Kod Basic UDI-DI

8032472BIOANAbY2AA

1.5 Opis w nomenklaturze wyrobów medycznych

G0401 — WYROBY DO PODAWANIA DOUSTNEGO PRZEZNACZONE DO LECZENIA ZABURZEŃ UKŁADU POKARMOWEGO

1.6 Klasa wyrobu

Klasa III

1.7 Rok wydania certyfikatu CE po raz pierwszy

2014 (certyfikacja zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG)

1.8 Autoryzowany przedstawiciel (w stosowanych przypadkach); nazwa i SRN

Nie dotyczy

1.9 Nazwa oraz indywidualny numer identyfikacyjny jednostki notyfikowanej (zatwierdzającej SSCP)

Istituto Superiore di Sanità — NB 0373

2. PRZEWIDZIANE UŻYWANIE WYROBU

2.1 Przewidziane zastosowanie

NeoBianacid jest wskazany do leczenia refluksu żołądkowo-przetykowego i bólu żołądka (bolesna dyspepsja), charakteryzujących się zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, pieczeniem, bólem, drażniącym kaszlem, dysfonią.

NeoBianacid wskazany jest również w leczeniu objawów związanych z trudnościami w trawieniu (bezbolesna dyspepsja), takich jak zgaga, uczucie ciężkości i wzdęcia po posiłku, zarówno nawracających, jak i występujących w przypadku przejedzenia.

NeoBianacid może być przydatny w profilaktyce, w sytuacjach powodujących podrażnienie błony śluzowej (np. przyjmowanie leków przeciwzapalnych, okresy występowania napięcia psychofizycznego).

Produkt może być stosowany również podczas ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u dzieci w wieku powyżej 6 lat.

NeoBianacid Pediatric jest wskazany do stosowania u dzieci, które ukończyły pierwszy rok życia do leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego i zgagi charakteryzujących się zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, wymiotami, drażniącym kaszlem oraz bólem brzucha.

NeoBianacid Pediatric wskazany jest również w leczeniu objawów związanych z dyspepsją (trudnościami w trawieniu), takich jak ból i zgaga, uczucie ciężkości i wzdęcia po posiłku.

2.2 Wskazanie(-ia) i populacja(-je) docelowa(-we)

NeoBianacid jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat. Wyrób można również stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

NeoBianacid Pediatric jest wskazany do stosowania u dzieci, które ukończyły 1. rok życia.

2.3 Przeciwwskazania i (lub) ograniczenia

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości lub alergii na jeden lub więcej składników.

Jeśli jednak objawy utrzymują się, należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Zaleca się stosowanie wyrobu w odstępie przynajmniej dwóch godzin od zażycia leków, w szczególności tetracyklin. Nie są znane interakcje wyrobu NeoBianacid ani wyrobu NeoBianacid Pediatric z innymi wyrobami medycznymi lub żywnością.

3. OPIS WYROBU

3.1 Opis wyrobu

NeoBianacid to wyrób medyczny dostępny w postaci tabletek i granulatu w saszetkach. NeoBianacid Pediatric jest dostępny w postaci granulatu w saszetkach.

NeoBianacid należy rozpuszczać w ustach, a NeoBianacid Pediatric należy spożyć po rozpuszczeniu w niewielkiej ilości wody.

Wyroby NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric działają szybko, tworząc powłokę ochronną o działaniu:

OCHRONNYM

Dzięki wysokiemu powinowactwu do błony śluzowej żołądka i przełyku wyrób tworzy film, który chroni i wspomaga fizjologiczne procesy naprawcze.

MIEJSCOWO NEUTRALIZUJĄCYM KWASOWOŚĆ

Wyrób wzmacnia miejscowe neutralizujące właściwości śluzu znajdującego się w żołądku, przez co utrudnia kontakt kwasów z błoną śluzową żołądka, zapobiegając jej uszkodzeniu.

ANTYOKSYDACYJNYM

Wyrób przeciwdziała podrażnieniom spowodowanym działaniem wolnych rodników. W ten sposób chroni błonę śluzową przed kontaktem z sokami żołądkowymi i substancjami podrażniającymi.

NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric modulują kwasowość bez tłumienia jej, działając w ten sposób z poszanowaniem dla fizjologii żołądka oraz funkcjonalności flory jelitowej.

NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric są w 100% naturalne, biodegradowalne i produkowane ze składników organicznych. Wyroby te zawierają kompleks roślinny i mineralny Poliprotect. Wyroby nie zawierają substancji syntetycznych, półsyntetycznych ani modyfikowanych genetycznie, a w procesach produkcji, w których są otrzymywane, nie stosuje się rozpuszczalników syntetycznych ani innych produktów syntezy chemicznej.

Skład jakościowy wyrobu NeoBianacid opisano poniżej:

Jedna tabletkę lub saszetkę 1,55 g zawiera:

- naturalny kompleks Poliprotect® 528 mg na bazie:
 - polisacharydów (frakcje ekstraktywne LPME ze ślazu dzikiego* i prawoślazu*; odwodniony żel z liści aloesu* — 105 mg) i
 - minerałów (Limestone i Nahcolite 423 mg);
 - ekstraktywną frakcję flawonoidową LPME z rumianku pospolitego* i lukrecji* — 46 mg;
- cukier trzcinowy*, gumę arabską, naturalny aromat miętowy lub naturalny aromat cytrynowy.

*Składnik z upraw ekologicznych.

Każda tabletkę zawiera 136 mg (3,4 mmol) wapnia.

Skład jakościowy wyrobu NeoBianacid Pediatric opisano poniżej:

Jedna saszetkę 775 mg wyrobu NeoBianacid Pediatric zawiera:

- naturalny kompleks Poliprotect® 264 mg na bazie:
 - polisacharydów (frakcje ekstraktywne LPME ze ślazu dzikiego* i prawoślazu*; odwodniony żel z liści aloesu* — 52 mg) i
 - minerałów (Limestone i Nahcolite 212 mg);
- ekstraktywną frakcję flawonoidową LPME z rumianku pospolitego* i lukrecji* — 23 mg;

cukier trzcinowy*, gumę arabską, naturalny aromat.

*Składnik z upraw ekologicznych.

Każda saszetkę zawiera 68 mg (1,7 mmol) wapnia.

Zawarte w wyrobach NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric frakcje ekstraktywne są pozyskiwane w wyjątkowym procesie technologicznym LPME (Liquid-Phase Microextraction), opracowanym przez dział badań Aboca.

3.2 Odniesienie do wcześniejszych generacji lub wersji, o ile takowe istnieją, oraz opis różnic

NeoBianacid uzyskiwał certyfikat zgodny z dyrektywą 93/42/EWG począwszy od 2014 r.

Wyrób jest dostępny w opakowaniach różnej wielkości i w następujących postaciach farmaceutycznych:

- tabletkę do ssania (dla dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat);
- granulát do rozpuszczania w ustach, w saszetkach (dla dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat);
- postać przeznaczona dla dzieci — granulát do rozpuszczania w niewielkiej ilości wody, w saszetkach (dla dzieci w wieku od 1 roku).

Postaci farmaceutyczne wyrobu NeoBianacid przeznaczone do stosowania przez osoby dorosłe i dzieci w wieku od 6 lat mogą być dostępne w naturalnym smaku miętowym lub naturalnym smaku cytrynowym.

NeoBianacid Pediatric jest dostępny w smaku truskawkowym.

3.3 Opis wszelkiego wyposażenia, które jest przewidziane do użycia w połączeniu z danym wyrobem

Nie dotyczy — stosowanie wyrobu NeoBianacid nie wymaga użycia żadnego wyposażenia.

3.4 Opis innych wyrobów i produktów, które są przewidziane do użycia w połączeniu z danym wyrobem

Nie dotyczy — stosowanie wyrobu NeoBianacid nie wymaga użycia żadnych innych wyrobów ani produktów. Wyrób NeoBianacid można jednak stosować jednocześnie z lekami przeciwwydzielniczymi, w szczególności z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora H₂, a także w okresach wstrzymania leczenia, stosownie do zaleceń lekarskich.

4. ZAGROŻENIA I OSTRZEŻENIA

4.1 Ryzyko resztkowe i działania niepożądane

Najważniejsze rodzaje ryzyka resztkowego określone dla wyrobu NeoBianacid to:

- reakcja alergiczna użytkownika — mimo że produkt nie wykazuje właściwości uczulających, u niewielkiej liczby osób jeden lub więcej z jego składników może wywołać reakcję alergiczną; wszystkie składniki produktu są wymienione na etykiecie i w instrukcji używania, więc użytkownik dysponuje wszystkimi informacjami niezbędnymi do zweryfikowania składu, a tym samym bezpiecznego stosowania wyrobu w przypadku alergii;
- zanieczyszczenie mikrobiologiczne w przypadku przechowywania i (lub) stosowania produktu niezgodnie z instrukcją — w celu ograniczenia ryzyka warunki przechowywania wyrobu jasno określono na etykiecie i w instrukcji używania.

NeoBianacid jest zasadniczo dobrze tolerowany, jednak jeśli użytkownik zauważy działanie niepożądane potencjalnie związane z produktem lub jego stosowaniem, zaleca się poinformowanie o tym lekarza i (lub) farmaceuty i producenta — spółki Aboca.

4.2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości lub alergii na jeden lub więcej składników. W przypadku utrzymywania się objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zawartość glicyryzyny, pochodzącej z lukrecji, w wyrobie NeoBianacid jest mniejsza niż ilość, która mogłaby ewentualnie spowodować wzrost ciśnienia tętniczego.

4.3 Inne istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania, w tym podsumowanie zewnętrznych działań korygujących dotyczących bezpieczeństwa (Field Safety Corrective Action, FSCA) i notatek bezpieczeństwa (Field Safety Notice, FSN), jeśli dotyczy

Od czasu wprowadzenia wyrobu NeoBianacid do obrotu w 2014 r. nie podjęto żadnego działania FSCA (zewnętrzne działanie korygujące dotyczące bezpieczeństwa) w związku z tym wyrobem.

5. PODSUMOWANIE OCENY KLINICZNEJ I PLAN PROWADZENIA DALSZYCH OBSERWACJI KLINICZNYCH PO WPROWADZENIU DO OBROTU (POST-MARKET CLINICAL FOLLOW-UP, PMCF)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wyrobu NeoBianacid ustalono na podstawie danych klinicznych pochodzących z:

- dwóch randomizowanych badań klinicznych;
- kilku szeroko zakrojonych badań ankietowych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej wśród personelu medycznego i pacjentów;
- systemu nadzoru nad bezpieczeństwem prowadzonego przez producenta.

5.1 Podsumowanie danych klinicznych dotyczących wyrobu równoważnego, jeśli dotyczy

Nie dotyczy wyrobu NeoBianacid.

5.2 Podsumowanie danych klinicznych z badań wyrobu przeprowadzonych przed wydaniem certyfikatu CE, jeśli dotyczy

Nie dotyczy, ponieważ wyrób stanowi „medyczny wyrób dziedziczny” (ang. legacy device).

5.3 Podsumowanie danych klinicznych z innych źródeł

W ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu wyrób NeoBianacid był przedmiotem dwóch randomizowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych. Dostępne są również inne dane dotyczące produktu zebrane w rzeczywistej praktyce klinicznej, które przedstawiono poniżej.

5.3.1 *Badania kliniczne*

Jedno z badań klinicznych, które zostało opublikowane, było badaniem służącym ustaleniu co najmniej równoważności (badanie typu non-inferiority), przeprowadzonym z użyciem wyrobu NeoBianacid w celu wykazania klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania w porównaniu z wyrobem Omeprazole w dawce 20 mg na dobę w leczeniu nienadżerkowego refluksu żołądkowo-przełykowego i bolesnej dyspepsji. Drugie badanie kliniczne oceniało skuteczność kliniczną stosowania wyrobu NeoBianacid w porównaniu z równoważnym wyrobem medycznym Mipolixin (wytwarzanym przez firmę Aboca) w zakresie ogólnego zmniejszenia nasilenia objawów dyspepsji czynnościowej i (lub) zgagi.

Ich podsumowanie znajduje się poniżej.

- **Artykuł dotyczący badania klinicznego opublikowany w czasopiśmie American Journal of Gastroenterology: „Poliprotect vs Omeprazole in the Relief of Heartburn, Epigastric Pain, and Burning in Patients Without Erosive Esophagitis and Gastroduodenal Lesions: A Randomized, Controlled Trial”¹**

Było to randomizowane, prowadzone w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby badanie kliniczne z kontrolą z zastosowaniem produktu odniesienia, służące ustaleniu co najmniej równoważności, w którym porównywano skuteczność kliniczną wyrobów medycznych NeoBianacid i Omeprazole w zakresie łagodzenia objawów zgagi i bólu w nadbrzuszu u pacjentów z nienadżerkowym refluksem żołądkowo-przełykowym (non-erosive gastroesophageal reflux disease, NERD) i (lub) zespołem bólu w nadbrzuszu (epigastric pain syndrome, EPS).

Cele badania

Pierwszorzędowym celem badania było ustalenie, czy NeoBianacid ma porównywalne działanie jak wyrób Omeprazole na objawy takie jak zgaga i ból w nadbrzuszu występujące w przebiegu NERD i EPS u osób dorosłych. Drugorzędowymi celami były ocena szybkości, z jaką NeoBianacid zmniejsza nasilenie objawów po pierwszym podaniu, oraz stopień złagodzenia pozostałych objawów ze strony układu pokarmowego. Badanie oceniało też poziom zadowolenia pacjentów z leczenia oraz jego wpływ na jakość życia, a także bezpieczeństwo stosowania i tolerancję terapii. Celem eksploracyjnym badania była ocena zmian mikrobioty jelitowej po zastosowaniu leczenia wyrobem NeoBianacid lub Omeprazole.

Kryteria włączenia i wykluczenia

Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci cierpiący na zgagę, u których rozpoznano NERD według kryteriów montrealских i (lub) EPS według kryteriów rzymskich III. Dodatkowe kryteria włączenia były następujące: kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 75 lat; brak makroskopowych zmian w obrębie błony śluzowej żołądka i przełyku stwierdzonych w badaniu endoskopowym wykonanym podczas oceny przesiewowej/ w okresie wyplukiwania (o ile nie wykonano tego badania w ostatnich 3 latach i nie nastąpiła zmiana w objawach); wynik oceny nasilenia zgagi i (lub) bólu w nadbrzuszu przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS) wynoszący od 30 do 70 podczas co najmniej 6 z 14 dni okresu przesiewowego/wyplukiwania; deklaracja kontynuowania dotychczasowych nawyków żywieniowych i trybu życia w okresie badania. W badaniu przyjęto następujące kryteria wykluczenia: brak odpowiedzi na stosowanie leków zobojętniających sok żołądkowy lub PPI w celu złagodzenia zgagi/ bólu w nadbrzuszu w wywiadzie; stosowanie leków mogących wpływać na objawy (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NLPZ], leków zobojętniających sok żołądkowy, leków przeciwwydzielniczych); stosowanie antybiotyków w ciągu 2 miesięcy poprzedzających okres przesiewowy; przełyk Baretta; operacja chirurgiczna w obrębie układu pokarmowego w wywiadzie; atopia; kamica żółciowa; uporczywe lub nawracające wymioty;

¹ Enrico Stefano Corazziari et al. Poliprotect vs Omeprazole in the Relief of Heartburn, Epigastric Pain, and Burning in Patients Without Erosive Esophagitis and Gastroduodenal Lesions: A Randomized, Controlled Trial. Am J Gastroenterol 2023;00:1–11. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002360>

jadłowstręt; dysfagia lub odynofagia; każda choroba przewlekła mogąca mieć wpływ na górny odcinek przewodu pokarmowego. Z udziału w badaniu były też wykluczane kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę i niestosujące antykoncepcji. Kolejnym wymogiem było unikanie stosowania wyżej wymienionych leków od początku okresu przesiewowego/wyptukiwania do zakończenia badania.

Schemat i metodologia badania

Badanie obejmowało 2-tygodniowy okres przesiewowy/wyptukiwania, 4-tygodniowy okres leczenia z zastosowaniem podwójnego zaślepienia i randomizacji oraz 4-tygodniowy okres niezaślepiony — łącznie 5 wizyt. Po okresie przesiewowym próbę 275 pacjentów spełniających kryteria włączenia poddano randomizacji 1:1 do grup leczenia uczestniczących w 4-tygodniowym okresie leczenia prowadzonego z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby. NeoBianacid podawano 141 pacjentom (51,3% zrandomizowanych), a Omeprazole — 134 pacjentom (48,7%). Grupy badane nie różniły się istotnie pod względem cech demograficznych. W każdej z dwóch grup leczenia było więcej kobiet niż mężczyzn.

W obu grupach badanych stosowano dwa różne schematy leczenia:

od dnia 0 do dnia 13:

- GRUPA A: NeoBianacid pięć razy na dobę + placebo wyrobu Omeprazole raz na dobę
- GRUPA B: Omeprazole 20 mg raz na dobę + placebo wyrobu NeoBianacid pięć razy na dobę

od dnia 14 do dnia 27:

- GRUPA A: NeoBianacid doraźnie + placebo wyrobu Omeprazole raz na dobę
- GRUPA B: Omeprazole 20 mg raz na dobę + placebo wyrobu NeoBianacid doraźnie

Po tym 4-tygodniowym okresie leczenia z zastosowaniem zaślepienia i randomizacji nastąpił ostatni 4-tygodniowy niezaślepiony okres leczenia (od dnia 28 do 55), w trakcie którego wszyscy pacjenci (niezależnie od wcześniej przydzielonej grupy leczenia) przyjmowali wyłącznie NeoBianacid doraźnie.

Uczestnicy badania codziennie wypełniali dzienniczek pacjenta przez cały okres badania. Przez cały okres badania, w przypadku zaostrzenia objawów, było dozwolone stosowanie leku zobojętniającego sok żołądkowy (żel do stosowania doustnego zawierający magaldrat); jego przyjęcie należało odnotowywać.

Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w ramach badania było porównanie obu badanych grup pod względem zmian nasilenia zgagi i (lub) bólu w nadbrzuszu od oceny początkowej do dnia 13 na podstawie wyniku w skali VAS. Skala ta ma postać linii o długości 100 mm, gdzie 0 mm oznacza brak objawów, a 100 mm — objawy nie do wytrzymania. Ocenę nasilenia objawów pacjenci codziennie odnotowywali w dzienniczku przeznaczonym dla pacjentów.

W badaniu oceniano też następujące drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności: porównanie zmiany wyniku oceny nasilenia zgagi lub bólu w nadbrzuszu w skali VAS w dniu 1, 3 i 7 w obu grupach badanych; porównanie zmiany wyniku oceny nasilenia zgagi lub bólu w nadbrzuszu w okresie od dnia 14 do 27 w grupach badanych; różnica pomiędzy grupami badanymi pod względem ilości leku doraźnego i liczby dni jego przyjmowania oraz odsetka pacjentów, którzy go stosowali podczas każdego z etapów okresu leczenia; różnica pomiędzy grupami badanymi pod względem ilości wyrobu NeoBianacid przyjętego doraźnie; zmiany wskaźnika jakości życia pacjentów ze schorzeniami przewodu pokarmowego (Gastrointestinal Quality of Life Index, GIQLI) oraz wskaźnika oceny nasilenia objawów ze strony układu pokarmowego (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) w dniu 14, 28 i 56 względem oceny początkowej w obu grupach; wynik ogólnej oceny leczenia (Overall Treatment Evaluation, OTE) w dniu 14, 28 i 56 w obu grupach.

W badaniu zastosowano też eksploracyjny punkt końcowy obejmujący charakterystykę całej mikrobioty jelitowej dokonywaną na podstawie analizy próbek kału.

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia polegała na analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz danych pochodzących z wyników badań laboratoryjnych.

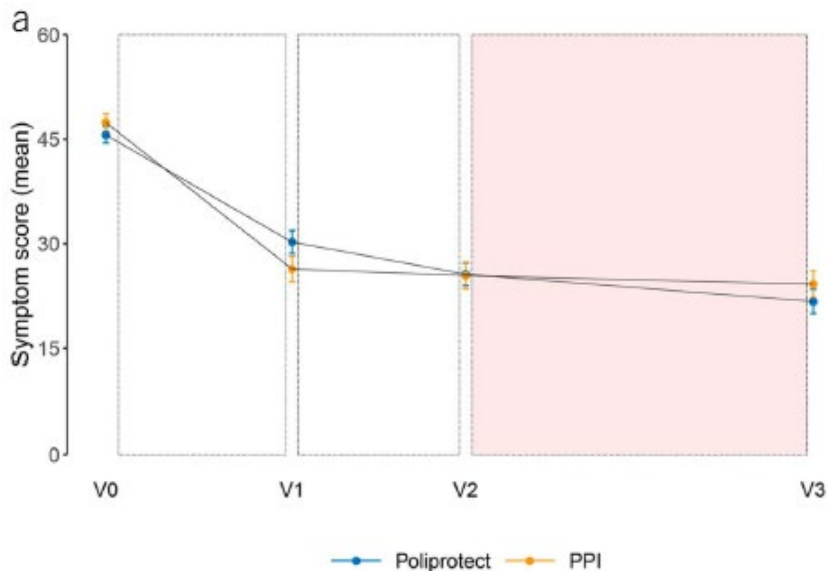
Podsumowanie wyników

Wyniki oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności w postaci złagodzenia zgagi i nasilenia bólu w nadbrzuszu (według oceny w 100-milimetrowej skali VAS) przeprowadzonej w dniu 14 wskazują na porównywalne zmniejszenie średniej oceny w skali VAS w obu grupach leczenia (rycina 1).

Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania wyrobów NeoBianacid i Omeprazole były wyraźne już od pierwszego dnia leczenia; nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie zmian ocen w skali VAS pomiędzy badanymi grupami po 1, 3 i 7 dniach od rozpoczęcia leczenia.

Wpływ leczenia na nasilenie zgagi lub bólu w nadbrzuszu, oceniany w dniu 14, utrzymywał się w obu grupach przez cały okres badania, co potwierdzają oceny przeprowadzone w dniu 28 i 56 (rycina 1).

Rycina 1



Pomimo porównywalnej ilości wyrobu NeoBianacid zastosowanej doraźnie w obu grupach oraz porównywalnych zmian ocen w skali VAS, liczba saşetek leku stosowanego w razie zaostżenia objawów była istotnie niższa w grupie stosującej NeoBianacid od dnia 14 do 27 i pozostawała istotnie niższa od dnia 28 do 55.

Podczas ostatnich niezaslepionych 4 tygodni badania obie grupy nie różniły się pod względem przyjętej ilości wyrobu NeoBianacid i korzyści w zakresie objawów, jednak w grupie stosującej wyrób Omeprazole korzyści te uzyskiwano przy istotnym zwiększeniu dawki leku zobojętniającego sok żołądkowy stosowanego w razie zaostżenia objawów w porównaniu z grupą stosującą wyrób NeoBianacid. Wyniki te są zgodne z twierdzeniem, że po odstawieniu PPI może dojść do pogorszenia objawów z powodu efektu odbicia, czyli wzrostu wydzielania kwasu w żołądku. Należy zauważyć, że ilość leku stosowanego w razie zaostżenia objawów w grupie przyjmującej wyrób Omeprazole utrzymywała się na stałym poziomie po przejściu na doraźne przyjmowanie wyrobu NeoBianacid (tj. po zaprzestaniu codziennego przyjmowania wyrobu Omeprazole), co wskazuje, że doraźne przyjmowanie wyrobu NeoBianacid przeciwdziało pogorszeniu objawów, których wystąpienie jest przewidywane po odstawieniu PPI.

Wyniki oceny w dniu 14, 28 i 56 wskazują, że w obu grupach leczenia nastąpiła poprawa nasilenia objawów i ogólnej jakości życia względem oceny początkowej, co jest spójne z wynikami oceny nasilenia zgagi i bólu w

nadbrzuszu. Pomiędzy badanymi grupami w żadnym z punktów czasowych nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pod względem zmian nasilenia bólu brzucha, biegunki i niestrawności ocenianych przy użyciu skali GSRS.

Takie wyniki wskazują, że — w przeciwieństwie do wyrobu Omeprazole — NeoBianacid nie narusza przeciwdrobnoustrojowej bariery, jaką jest kwas żołądkowy. Można zatem stwierdzić, że NeoBianacid ma mniejszy wpływ na mikrobiotę jelitową, ponieważ nie osłabia naturalnej bariery ochronnej, którą stanowi kwas żołądkowy.

Ogólnie rzecz biorąc, NeoBianacid był dobrze tolerowany. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był porównywalny w obu grupach leczenia. Ponadto w grupie przyjmującej NeoBianacid nie odnotowano przypadków AE związanych z leczeniem ani przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE.

Podsumowując, począwszy od pierwszego dnia leczenia, wyrób NeoBianacid okazał się być nie gorszy od wyrobu Omeprazole w łagodzeniu zgagi oraz bólu i pieczenia w nadbrzuszu w początkowych 2 tygodniach, a nawet lepszy w przypadku przyjmowania doraźnego (średnio 2–3 tabletki na dobę) w porównaniu z wyrobem Omeprazole w kolejnych 2 tygodniach. Wyrób NeoBianacid przyjmowany doraźnie przeciwdziałał ponadto pogorszeniu objawów, których wystąpienie jest przewidywane po odstawieniu PPI. Co więcej, wyrób NeoBianacid jest produktem w 100% naturalnym, a zatem biodegradowalnym, niewpływającym negatywnie na środowisko, i wykazano, że jego przyjmowanie jest wysoce bezpieczne i nie wpływa na mikrobiotę jelitową.

- **Badanie kliniczne: Efficacy and safety of Mipolixin compared to Poliprotect® in the relief of symptoms of moderate functional dyspepsia and heartburn: a randomized, double-blind, parallel group, non-inferiority clinical study.**

Było to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, mające na celu ustalenie co najmniej równoważności (badanie typu non-inferiority), w którym oceniano skuteczność kliniczną produktu Poliprotect (NeoBianacid 1,55 g) w porównaniu z wyrobem Mipolixin (wyrób medyczny będący odpowiednikiem produktu NeoBianacid z firmy Aboca) w zakresie poprawy ogólnego nasilenia objawów u pacjentów z dyspepsją czynnościową i (lub) zgagą o nasileniu umiarkowanym.

Cele badania: Pierwszorzędowym celem tego badania było ustalenie, czy NeoBianacid i Mipolixin wywierają porównywalny wpływ na ogólne nasilenie objawów u pacjentów z dyspepsją czynnościową i (lub) zgagą o nasileniu umiarkowanym.

Z kolei celem drugorzędowym była ocena skuteczności klinicznej obu badanych wyrobów w różnych punktach czasowych w okresie badania na podstawie poprawy ogólnego nasilenia objawów i konkretnych objawów dyspepsji o nasileniu umiarkowanym (uciążliwe uczucie pełności po posiłku, uciążliwe wczesne uczucie sytości, uciążliwy ból w nadbrzuszu, uciążliwe uczucie pieczenia w nadbrzuszu) i (lub) uciążliwej zgagi.

W obu grupach badacze oceniali też zadowolenie pacjentów z leczenia oraz poziom przestrzegania zasad leczenia, a także bezpieczeństwo i tolerancję terapii.

Kryteria włączenia i wykluczenia:

- Kryteria włączenia: Pacjenci dorośli z objawami dyspepsji czynnościowej o nasileniu umiarkowanym i (lub) uciążliwą zgagą w ciągu 2 i 14 dni przed oceną przesiewową/ wizytą początkową, zdolni do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. Według aktualnych kryteriów rzymskich IV dyspepsję czynnościową stwierdza się, jeśli u chorego występuje co najmniej jeden z następujących objawów: uczucie pełności po posiłku (sklasyfikowane jako zespół dyskomfortu poposiłkowego), wczesne uczucie sytości (niezdolność spożycia posiłku standardowej wielkości, również klasyfikowana jako zespół dyskomfortu poposiłkowego) oraz ból lub pieczenie w nadbrzuszu (klasyfikowane jako zespół bólu w nadbrzuszu). Pacjenci musieli zadeklarować, że nie wprowadzą zmian w diecie ani trybie życia przez cały okres badania. Dozwolone było

stosowanie stabilnych terapii długoterminowych, o ile w opinii badacza nie były one związane z zaburzeniami układu pokarmowego będącymi przedmiotem badania.

- Kryteria wykluczenia: Pacjenci, u których występował co najmniej jeden z objawów lub stanów wymienionych w protokole (np. niedokrwistość, przewlekłe krwawienie z przewodu pokarmowego, jadłowstręt, uporczywe lub nawracające wymioty, dysfagia lub odynofagia; nowotwór złośliwy i choroba zakaźna; ciężka choroba serca, płuc, wątroby lub nerek; zaburzenia czynności układu pokarmowego podczas oceny przesiewowej; zaburzenia psychiczne lub metaboliczne; stosowanie leczenia (produkt leczniczy lub wyrób medyczny) z powodu zgagi lub dyspepsji w ciągu 14 dni przed randomizacją lub przyjmowanie jakichkolwiek leków, które mogą mieć wpływ na objawy lub badanie; rozpoznana nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanych wyrobów lub jego nietolerancja; ciąża; karmienie piersią).

Schemat i metodologia badania: Plan badania przewidywał łącznie dwie osobiste wizyty w ośrodku badawczym oraz trzy zaplanowane kontakty telefoniczne w okresie 2 tygodni według następującego harmonogramu: wizyta początkowa (ocena przesiewowa i randomizacja w dniu 0), dwie rozmowy telefoniczne w dniu 3 i 7 po rozpoczęciu leczenia, ostatnia wizyta po 2 tygodniach (w dniu 15, czyli 14 dni po rozpoczęciu leczenia) oraz kontrolna rozmowa telefoniczna dotycząca bezpieczeństwa po 14 dniach od przyjęcia ostatniej dawki badanego leczenia.

Do grup stosujących badane leczenie włączono na drodze randomizacji łącznie 157 pacjentów (1:1), spośród których 82 otrzymywało NeoBianacid, a 75 — Mipolixin. Grupy pacjentów przyjmujących Mipolixin i NeoBianacid nie różniły się istotnie pod względem charakterystyki demograficznej. Odpowiednio 75% i 62,8% pacjentów przyjmujących Mipolixin i NeoBianacid stanowiły kobiety, a średni wiek uczestników wynosił 45 lat.

W grupach badanych stosowano dwa różne schematy leczenia:

- Grupa A (leczenie eksperymentalne): Mipolixin — jedna tabletkę 1,55 g do żucia 5 razy na dobę przez 2 tygodnie.
- Grupa B (aktywne leczenie porównawcze): NeoBianacid — jedna tabletkę 1,55 g do żucia 5 razy na dobę przez 2 tygodnie.

Wygląd, konsystencja, opakowanie i etykieta wyrobów NeoBianacid i Mipolixin były identyczne w celu zapewnienia podwójnego zaślepienia.

Punkty końcowe: Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana oceny ogólnego nasilenia objawów w skali VAS (od „brak objawów” do „objawy nie do wytrzymania”) w okresie od oceny początkowej (dzień 0) do dnia 14 po rozpoczęciu leczenia, którą porównywano dla obu grup badanych. Zmniejszenie wyniku w skali VAS o co najmniej 30% uznawano za klinicznie istotną poprawę, a zatem osoby, u których uzyskano spadek $\geq 30\%$ w tej skali, byłyby uważane za wykazujące odpowiedź na leczenie.

Podczas badania oceniano też drugorzędowe punkty końcowe, takie jak porównanie średniej zmiany wyniku w skali VAS w grupach stosujących NeoBianacid i Mipolixin wykorzystywanego do oceny nasilenia objawów ogółem i nasilenia poszczególnych objawów w ustalonych punktach czasowych w okresie badania.

Ocenie podlegał także poziom zadowolenia pacjentów z leczenia oraz stopień przestrzegania zaleceń lekarskich. Ponadto analizowano częstość występowania i rodzaj zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

Podsumowanie wyników: Dla wyrobów NeoBianacid i Mipolixin uzyskano wysokie i zbliżone odsetki odpowiedzi, wynoszące odpowiednio 71,8% i 72,9%, przy czym odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie nasilenia objawów w skali VAS o $\geq 30\%$. Wyniki te wskazują na równoważną skuteczność wyrobów w zmniejszaniu nasilenia objawów obu podtypów klinicznych dyspepsji czynnościowej (bolesnej i bezbolesnej) i (lub) zgagi po 14 dniach leczenia.

Podsumowując, oba wyroby medyczne zapewniły wysoki wskaźnik poprawy objawów wynoszący ponad 70%. Skuteczność wyrobów NeoBianacid i Mipolixin była wyraźna w odniesieniu do poszczególnych objawów dyspepsji (uczucie pełności po posiłku, uczucie wczesnej sytości, ból w nadbrzuszu, pieczenie w nadbrzuszu) i zgagi. Zmiana oceny w skali VAS w czasie dla tych objawów była istotna statystycznie. Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic pod względem oceny w skali VAS pomiędzy obiema badanymi grupami.

Wyniki badania wskazują też na wysoki wskaźnik przestrzegania zaleceń lekarskich i wysoki poziom zadowolenia z leczenia.

W okresie badania nie odnotowano przypadków poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) ani przerwania leczenia z powodu AE. Dane dotyczące bezpieczeństwa sugerują, że NeoBianacid stanowi tolerowaną opcję terapeutyczną dla pacjentów cierpiących na dyspepsję i (lub) zgagę.

5.3.2 Badania ankietowe

Oprócz wyżej opisanych badań klinicznych w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu przeprowadzono też szereg badań ankietowych dotyczących stosowania wyrobu NeoBianacid w rzeczywistej praktyce.

Zgromadzono dane z tysięcy kwestionariuszy skierowanych do lekarzy (podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) i specjalistów), konsumentów i farmaceutów. Respondenci oceniali w nich efektywność, tolerancję oraz bezpieczeństwo i postać wyrobu NeoBianacid (tabletki, granulat w saszetkach i postać przeznaczoną dla dzieci).

Ten rodzaj badań miał na celu zgromadzenie i przetworzenie informacji pozwalających ocenić i (lub) potwierdzić skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania produktu, ocenić poziom zadowolenia z jego użycia i jakość życia po leczeniu oraz ustalić, czy wyrób jest stosowany niezgodnie z przeznaczeniem/ poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Część kwestionariuszy dotyczących wyrobu NeoBianacid respondenci wypełniali za pośrednictwem zweryfikowanej platformy elektronicznej². Platforma ta pozwala gromadzić dane w sposób ciągły i proaktywny, umożliwiając użytkownikom udział w ankietach online poprzez wypełnianie określonych kwestionariuszy. Kwestionariusze skierowane do określonych kategorii respondentów (konsumentów, lekarzy i farmaceutów) zostały opracowane przez ekspertów klinicznych.

Niemal wszystkie kwestionariusze zawierają pytania wielokrotnego wyboru. Respondenci są też proszeni o spontaniczne zgłaszanie działań niepożądanych lub interakcji produktu z jednocześnie stosowanymi lekami bezpośrednio do działu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów firmy Aboca na podany adres pocztowy.

Przed przekazaniem kwestionariuszy do wypełnienia przeprowadzono badanie powtarzalności, które pozwoliło ocenić stopień precyzji zapewniany przez te narzędzia ankietowe.

Wyniki badań ankietowych dotyczących wyrobu NeoBianacid przeprowadzone z udziałem wszystkich lekarzy i farmaceutów zasadniczo wskazują, że oceniany produkt jest powszechnie stosowany w łagodzeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego i bolesnej dyspepsji, takich jak uczucie pieczenia w okolicy zamostkowej (zgaga), zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, drażniący kaszel i ból w nadbrzuszu. Znaczny odsetek konsumentów stosował produkt również w związku z problemami trawiennymi (bezbolesna dyspepsja), np. w przypadku uczucia ciężkości, wczesnej sytości i wzdęcia.

Wysoki poziom zgodności odpowiedzi udzielanych we wszystkich kwestionariuszach potwierdza, że NeoBianacid to wyrób wysoce skuteczny, który szybko łagodzi objawy/ przynosi poprawę przy wysokim poziomie bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, nawet w szczególnych populacjach, takich jak dzieci powyżej 1. roku życia czy kobiety w ciąży i karmiące piersią; ponadto stosunek korzyści do ryzyka w przypadku

² Cioeta R, Cossu A, Giovagnoni E, Rigoni M and Muti P (2022), A new platform for post-marketing surveillance and real-world evidence data collection for substance-based medical devices. *Front. Drug. Saf. Regul.* 2:992359.

wyrobu NeoBianacid był konsekwentnie opisywany przez konsumentów, farmaceutów i lekarzy jako korzystny.

NeoBianacid był przepisywany głównie bez innego leczenia, choć pewna liczba lekarzy podała, że przepisuje go w skojarzeniu z lekami przeciwwydzielniczymi lub na zmianę z nimi.

Wysoki odsetek farmaceutów i lekarzy deklaruował ponadto zadowolenie z profilaktycznego stosowania wyrobu NeoBianacid w przypadkach podrażnienia błony śluzowej (np. w związku z przyjmowaniem leków przeciwzapalnych czy przeciwbólowych i w okresach napięcia psychicznego i fizycznego).

Ogółem nie odnotowano istotnych obserwacji dotyczących zdarzeń niepożądanych i stosowania wyrobu poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Część danych z wyżej wymienionych badań ankietowych została opisana i omówiona w artykule naukowym opublikowanym³ w recenzowanym czasopiśmie jako przekrojowy artykuł badawczy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wyrobu NeoBianacid w leczeniu powszechnych zaburzeń czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badanie to zostało oparte na klinicznych danych obserwacyjnych zebranych od 4467 osób (lekarzy POZ i specjalistów medycznych, farmaceutów i pacjentów), ze szczególnym uwzględnieniem postrzeganej skuteczności, tolerancji, bezpieczeństwa i schematu stosowania wyrobu NeoBianacid. W tym badaniu opisano również nową metodologię zweryfikowanych badań ankietowych, które zostały opracowane w celu spełnienia wymogów nowego rozporządzenia UE w sprawie wyrobów medycznych na bazie substancji (SBMD).

Na podstawie wyników wszystkich dostępnych badań ankietowych dotyczących produktu można uznać NeoBianacid za wyrób bezpieczny i skuteczny w leczeniu zaburzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego określonych w zarejestrowanych wskazaniach w szerokiej populacji pacjentów, w tym u dzieci i kobiet w ciąży.

5.3.3 Pozostałe dane kliniczne

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wyrobu zgromadzone przez dział do spraw nadzoru firmy Aboca potwierdzają, że w związku z jego stosowaniem nie wystąpiły żadne poważne incydenty ani zagrożenia dla bezpieczeństwa.

Zważywszy na brak zgłoszeń poważnych incydentów nie przedłożono do właściwego urzędu żadnych zawiadomień, ponieważ nie zostały spełnione kryteria zobowiązujące do takiego działania. Ponadto nie odnotowano trendów ani sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W związku z tym można stwierdzić, że stosowanie wyrobu medycznego NeoBianacid jest bezpieczne.

5.4 Ogólne podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej

NeoBianacid jest wskazany w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego, bólu brzucha i problemów trawiennych.

Produkt może być stosowany również podczas ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u dzieci.

Profil bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego wyrobu medycznego potwierdzają omówione powyżej działania i badania prowadzone w ramach obserwacji klinicznej po wprowadzeniu do obrotu, w tym dwa randomizowane badania kliniczne oraz kilka szeroko zakrojonych badań ankietowych. Ich wyniki są też zgodne z danymi z nadzoru oraz z testów i analiz przedklinicznych.

³ Roberto Cioeta, Paola Muti, Marta Rigoni, Luigi Morlando, Filippo Siragusa, Andrea Cossu and Emiliano Giovagnoni. Effectiveness and tolerability of Poliprotect, a natural mucosal protective agent for gastroesophageal reflux disease and dyspepsia: Surveys from patients, physicians, and pharmacists. *Front. Drug Saf. Regul., 2022. Sec. Substance-Based Medical Devices; 2: 1-11*

We wszystkich badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego produktu zgodnie z przewidzianym używaniem.

Dowody z badań interwencyjnych są zasadniczo spójne z wynikami badań ankietowych z bezpośrednim udziałem personelu medycznego i konsumentów, które potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu we wszystkich przewidzianych zastosowaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wyniki badań ankietowych potwierdzają również dobrą skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianego produktu stosowanego u dzieci oraz kobiet w ciąży i karmiących piersią. Nie odnotowano zagrożeń dla bezpieczeństwa ani poważnych incydentów związanych ze stosowaniem wyrobu NeoBianacid w szczególnych populacjach.

Profil bezpieczeństwa wyrobu NeoBianacid potwierdzają też dane z nadzoru (odnoszące się do ponad 25 milionów opakowań tabletek i saszetek sprzedanych na całym świecie do marca 2022 r.), na podstawie których nie zidentyfikowano żadnych poważnych incydentów ani zagrożeń dla bezpieczeństwa związanych z jego stosowaniem.

Na podstawie analiz danych klinicznych (i przedklinicznych) można też stwierdzić, że stosunek korzyści do ryzyka dla wyrobu NeoBianacid jest korzystny i pozytywny.

5.5 Trwające lub planowane obserwacje kliniczne po wprowadzeniu do obrotu

Na 2023 r. zaplanowano dodatkowe działania mające na celu zgromadzenie informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wyrobu NeoBianacid oraz monitorowanie i obserwację go pod tym kątem.

Działania te obejmują badanie ankietowe prowadzone za pośrednictwem zweryfikowanej platformy elektronicznej (wspomnianej w punkcie 5.3), których przedmiotem będzie poznanie doświadczeń lekarzy, farmaceutów i pacjentów w zakresie stosowania wyrobu.

Profil bezpieczeństwa wyrobu będzie monitorowany w sposób ciągły na podstawie analiz danych z nadzoru.

6. MOŻLIWE INNE OPCJE DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Poniżej wymieniono ogólnie dostępne metody leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego i objawów dyspeptycznych⁴:

- inhibitory pompy protonowej (PPI);
- blokery receptora H₂;
- leki zobojętniające sok żołądkowy;
- kwas alginowy;
- sukralfat;
- leki prokinetyczne.

Różne leki, np. PPI, wykazują wysoką skuteczność w zapobieganiu powikłaniom i łagodzeniu objawów⁵ chorób przełyku, żołądka i dwunastnicy zależnych od wydzielania kwasu w żołądku. Inhibitory pompy protonowej uznaje się za złoty standard leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD) i dyspepsji czynnościowej⁶.

Wyrób NeoBianacid może stanowić uzasadnioną opcję leczenia, ponieważ skutecznie łagodzi objawy zarówno dyspepsji, jak i refluksu żołądkowo-przełykowego, stymulując i wzmacniając naturalne systemy obronne organizmu bez bezpośredniego oddziaływania na wydzielanie kwasu. Korzyści kliniczne wynikają bezpośrednio z niefarmakologicznego mechanizmu działania kompletnego produktu⁷, który nie narusza naturalnego systemu obrony, jakim jest błona śluzowa (i wspomaga go).

NeoBianacid to wyrób innowacyjny, będący odpowiedzią na potrzebę opracowania niefarmakologicznej metody leczenia zaburzeń żołądkowo-przełykowych.

7. SUGEROWANY PROFIL I PRZESZKOLENIE UŻYTKOWNIKÓW

Wyrób jest przeznaczony do stosowania przez użytkowników nieprzeszkolonych.

⁴ L. Wauters, R. Dickman, V. Drug, A. Mulak, J. Serra, P. Enck, J. Tack, E.F.C. Group, A. Accarino, G. Barbara, S. Bor, B. Coffin, M. Corsetti, H. De Schepper, D. Dumitrascu, A. Farmer, G. Gourcerol, G. Hauser, T. Hausken, G. Karamanolis, D. Keszthelyi, C. Malagelada, T. Milosavljevic, J. Muris, C. O'Morain, A. Papathanasopoulos, D. Pohl, D. Romyantseva, G. Sarnelli, E. Savarino, J. Schol, A. Sheptulin, A. Smet, A. Stengel, O. Storonova, M. Storr, H. Tornblom, T. Vanuytsel, M. Velosa, M. Waluga, N. Zarate, and F. Zerbib, United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J 9 (2021) 307-331

⁵ B. Scally, J.R. Emberson, E. Spata, C. Reith, K. Davies, H. Halls, L. Holland, K. Wilson, N. Bhala, C. Hawkey, M. Hochberg, R. Hunt, L. Laine, A. Lanas, C. Patrono, and C. Baigent, Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol 3 (2018) 231-241

⁶ D. Keszthelyi, C. Malagelada, T. Milosavljevic, J. Muris, C. O'Morain, A. Papathanasopoulos, D. Pohl, D. Romyantseva, G. Sarnelli, E. Savarino, J. Schol, A. Sheptulin, A. Smet, A. Stengel, O. Storonova, M. Storr, H. Tornblom, T. Vanuytsel, M. Velosa, M. Waluga, N. Zarate, and F. Zerbib, United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J 9 (2021) 307-331

⁷ The concept of non-pharmacological mechanism of action in medical devices made of substances in practice: what pharmacology can do to promote the scientific implementation of the European medical device regulation Pharmadvances 2020 01s: 4-12 doi:10.36118/pharmadvances.01.2020.02s

8. ODNIESIENIE DO WSZELKICH ZASTOSOWANYCH NORM ZHARMONIZOWANYCH I WSPÓLNYCH SPECYFIKACJI (CS)

- ISO 14971: aktualna wersja, „Wyroby medyczne — Zastosowanie zarządzania ryzykiem do wyrobów medycznych”
- ISO 10993-1: aktualna wersja, „Biologiczna ocena wyrobów medycznych — Część 1: Ocena i badanie w procesie zarządzania ryzykiem”
- ISO 15223-1: aktualna wersja, „Wyroby medyczne — Symbole do stosowania wraz z informacjami dostarczonymi przez producenta — Część 1: Wymagania ogólne”
- ISO 9001: aktualna wersja, „System zarządzania jakością”
- ISO 13485: aktualna wersja, „Wyroby medyczne — Systemy zarządzania jakością — Wymagania do celów przepisów prawnych”

9. HISTORIA ZMIAN

Numer wersji SSCP	Data wydania	Opis zmiany	Zmiana zweryfikowana przez jednostkę notyfikowaną
1	24.06.2022	Pierwsze wydanie	
2	11.09.2023	Aktualizacja danych	Tak. Język weryfikacji: angielski



[pusta strona]

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Poniżej zamieszczono podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej wyrobu przeznaczone dla pacjentów.

Wersja dokumentu: 2

Data wydania: 11.09.2023

Niniejsze podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) jest ogólnodostępnym i zaktualizowanym podsumowaniem najważniejszych aspektów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej wyrobu. Poniższe informacje są przeznaczone dla pacjentów i laików. Obszerniejsze podsumowanie skierowane do personelu medycznego znajduje się w pierwszej części niniejszego dokumentu.

SSCP nie stanowi źródła ogólnych porad dotyczących leczenia chorób. W przypadku pytań dotyczących konkretnej choroby, na którą cierpi pacjent, i użycia wyrobu w danej sytuacji, należy skonsultować się z lekarzem. SSCP nie stanowi źródła informacji na temat bezpiecznego użytkowania wyrobu, a więc nie zastępuje instrukcji używania produktu.

1 IDENTYFIKACJA WYROBU I INFORMACJE OGÓLNE

○ **Nazwa handlowa wyrobu**

NEOBIANACID, NEOBIANACID PEDIATRIC

○ **Producent; nazwa i adres**

Aboca S.p.A. Società Agricola – Loc. Aboca 20 – 52037 Sansepolcro (AR) – Włochy

○ **Kod Basic UDI-DI**

8032472BIOANAbY2AA

○ **Rok wydania certyfikatu CE po raz pierwszy**

2014 (certyfikacja zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG)

2 PRZEWDZIANE UŻYWANIE WYROBU

○ **Przewidziane zastosowanie**

NeoBianacid jest wskazany do leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego i bólu żołądka (bolesna dyspepsja), charakteryzujących się zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, pieczeniem, bólem, drażniącym kaszlem, dysfonią.

NeoBianacid wskazany jest również w leczeniu objawów związanych z trudnościami w trawieniu (bezbolesna dyspepsja), takich jak zgaga, uczucie ciężkości i wzdęcia po posiłku, zarówno nawracających, jak i występujących w przypadku przejedzenia.

NeoBianacid może być przydatny w profilaktyce, w sytuacjach powodujących podrażnienie błony śluzowej (np. przyjmowanie leków przeciwzapalnych, okresy występowania napięcia psychofizycznego).

Produkt może być stosowany również podczas ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u dzieci w wieku powyżej 6 lat.

NeoBianacid Pediatric jest wskazany do stosowania u dzieci, które ukończyły pierwszy rok życia do leczenia refluksu żołądkowo-przłykowego i zgagi charakteryzujących się zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, wymiotami, drażniącym kaszlem oraz bólem brzucha.

NeoBianacid Pediatric wskazany jest również w leczeniu objawów związanych z dyspepsją (trudnościami w trawieniu), takich jak ból i zgaga, uczucie ciężkości i wzdęcia po posiłku.

○ **Wskazania i docelowe grupy pacjentów**

NeoBianacid jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat. Wyrób można również stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

NeoBianacid Pediatric jest wskazany do stosowania u dzieci, które ukończyły 1. rok życia.

○ **Przeciwwskazania**

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości lub alergii na jeden lub więcej składników.

Jeśli jednak objawy utrzymują się, należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Zaleca się stosowanie wyrobu w odstępie przynajmniej dwóch godzin od zażycia leków, w szczególności tetracyklin. Nie są znane interakcje wyrobu NeoBianacid ani wyrobu NeoBianacid Pediatric z innymi wyrobami medycznymi lub żywnością.

3 OPIS WYROBU

○ **Opis wyrobu i materiałów/substancji mających kontakt z tkankami pacjenta**

NeoBianacid to wyrób medyczny składający się z substancji, który jest dostępny w postaci tabletek i granulatu w saszetkach. NeoBianacid Pediatric jest dostępny w postaci granulatu w saszetkach.

NeoBianacid należy rozpuszczać w ustach, a NeoBianacid Pediatric należy spożyć po rozpuszczeniu w niewielkiej ilości wody:

NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric są w 100% naturalne, biodegradowalne i produkowane ze składników organicznych. Wyroby te zawierają kompleks roślinny i mineralny Poliprotect. Wyroby nie zawierają substancji syntetycznych, półsyntetycznych ani modyfikowanych genetycznie, a w procesach produkcji, w których są otrzymywane, nie stosuje się rozpuszczalników ani innych produktów syntezy chemicznej.

Skład jakościowy wyrobu NeoBianacid opisano poniżej:

Jedna tabletkę lub saszetkę 1,55 g zawiera:

- naturalny kompleks Poliprotect® 528 mg na bazie:
 - polisacharydów (frakcje ekstraktywne LPME ze ślazu dzikiego* i prawoślazu*; odwodniony żel z liści aloesu* — 105 mg) i
 - minerałów (Limestone i Nahcolite 423 mg);
- ekstraktywną frakcję flawonoidową LPME z rumianku pospolitego* i lukrecji* — 46 mg;

cukier trzcinowy*, gumę arabską, naturalny aromat miętowy lub naturalny aromat cytrynowy.

*Składnik z upraw ekologicznych.

Każda tabletkę zawiera 136 mg (3,4 mmol) wapnia.

Skład jakościowy wyrobu NeoBianacid Pediatric opisano poniżej:

Jedna saszetkę 775 mg wyrobu NeoBianacid Pediatric zawiera:

- naturalny kompleks Poliprotect® 264 mg na bazie:
 - polisacharydów (frakcje ekstraktywne LPME ze ślazu dzikiego* i prawoślazu*; odwodniony żel z liści aloesu* — 52 mg) i

- o minerałów (Limestone i Nahcolite 212 mg);

- ekstraktywną frakcję flawonoidową LPME z rumianku pospolitego* i lukrecji* — 23 mg;

cukier trzcinowy*, gumę arabską, naturalny aromat.

*Składnik z upraw ekologicznych.

Każda saszetka zawiera 68 mg (1,7 mmol) wapnia.

Zawarte w wyrobach NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric frakcje ekstraktywne są pozyskiwane w wyjątkowym procesie technologicznym LPME (Liquid-Phase Microextraction), opracowanym przez dział badań Aboca.

- o **Informacje o zawartości substancji leczniczych, jeśli dotyczy**

Nie dotyczy. Wyrób nie zawiera substancji leczniczych

- o **Opis sposobu osiągnięcia przewidzianego działania wyrobu**

NeoBianacid wspomaga działanie ochronne naturalnego śluzu pokrywającego błonę śluzową, szybko eliminując zagę, ból i kwaśny posmak w ustach.

- o **Opis wyposażenia wyrobu, jeśli dotyczy**

Nie dotyczy — stosowanie wyrobu NeoBianacid nie wymaga użycia żadnego wyposażenia.

4 ZAGROŻENIA I OSTRZEŻENIA

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane związane ze stosowaniem tego wyrobu lub jeśli pacjent ma obawy dotyczące zagrożeń, należy skontaktować się z osobą z fachowego personelu medycznego. Niniejszy dokument nie zastępuje konsultacji z fachowym personelem medycznym, jeśli zajdzie taka potrzeba.

- o **Kontrola i eliminacja potencjalnych zagrożeń**

Za analizę i kontrolę zagrożeń zgodnie z obowiązującymi normami zharmonizowanymi odpowiada producent.

- o **Ryzyko resztkowe i działania niepożądane**

Najważniejsze rodzaje ryzyka resztkowego określone dla wyrobu NeoBianacid to:

- reakcja alergiczna użytkownika — mimo że produkt nie wykazuje właściwości uczulających, u niewielkiej liczby osób jeden lub więcej z jego składników może wywołać reakcję alergiczną; wszystkie składniki produktu są wymienione na etykiecie i w instrukcji używania, więc użytkownik dysponuje wszystkimi informacjami niezbędnymi do zweryfikowania składu, a tym samym bezpiecznego stosowania wyrobu w przypadku alergii;
- zanieczyszczenie mikrobiologiczne w przypadku przechowywania i (lub) stosowania produktu niezgodnie z instrukcją — w celu ograniczenia ryzyka warunki przechowywania wyrobu jasno określono na etykiecie i w instrukcji używania.

NeoBianacid jest zasadniczo dobrze tolerowany, jednak jeśli użytkownik zauważy działanie niepożądane potencjalnie związane z produktem lub jego stosowaniem, zaleca się poinformowanie o tym lekarza i (lub) farmaceuty i producenta — spółki Aboca.

- o **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości lub alergii na jeden lub więcej składników. W przypadku utrzymywania się objawów należy skonsultować się z lekarzem. Zawartość glicyryzyny, pochodzącej z lukrecji,

w wyrobie NeoBianacid jest mniejsza niż ilość, która mogłaby ewentualnie spowodować wzrost ciśnienia tętniczego.

- **Podsumowanie zewnętrznych działań korygujących dotyczących bezpieczeństwa (FSCA), w tym notatek bezpieczeństwa (FSN), jeśli dotyczy**

Od czasu wprowadzenia wyrobu NeoBianacid do obrotu w 2014 r. nie podjęto żadnego działania FSCA w związku z tym wyrobem.

5 PODSUMOWANIE OCENY KLINICZNEJ I PLAN PROWADZENIA DALSZYCH OBSERWACJI KLINICZNYCH PO WPROWADZENIU DO OBROTU

- **Podstawowe informacje na temat wyrobu**

NeoBianacid to w 100% naturalny wyrób medyczny niezawierający glutenu ani laktozy, wskazany do stosowania w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego, bolesnej dyspepsji i trudności w trawieniu.

Produkt może być stosowany również podczas ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u dzieci.

Wyroby NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric działają szybko, tworząc powłokę ochronną o działaniu:

OCHRONNYM — dzięki wysokiemu powinowactwu do błony śluzowej żołądka i przełyku tworzy film, który chroni i wspomaga fizjologiczne procesy naprawcze;

MIEJSCOWO NEUTRALIZUJĄCYM KWAS — produkt wzmacnia miejscowe neutralizujące właściwości śluzu znajdującego się w żołądku, przez co utrudnia kontakt kwasów z błoną śluzową żołądka, zapobiegając jej uszkodzeniu;

ANTYOKSYDACYJNYM — przeciwdziała podrażnieniom spowodowanym działaniem wolnych rodników.

W ten sposób wyroby NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric chronią błonę śluzową przed kontaktem z sokami żołądkowymi i substancjami podrażniającymi.

NeoBianacid i NeoBianacid Pediatric modulują kwasowość bez tłumienia jej, działając w ten sposób z poszanowaniem dla fizjologii żołądka oraz funkcjonalności flory jelitowej.

- **Dowody kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wyrobu NeoBianacid**

Skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania wyrobu NeoBianacid ustalono na podstawie danych klinicznych pochodzących z:

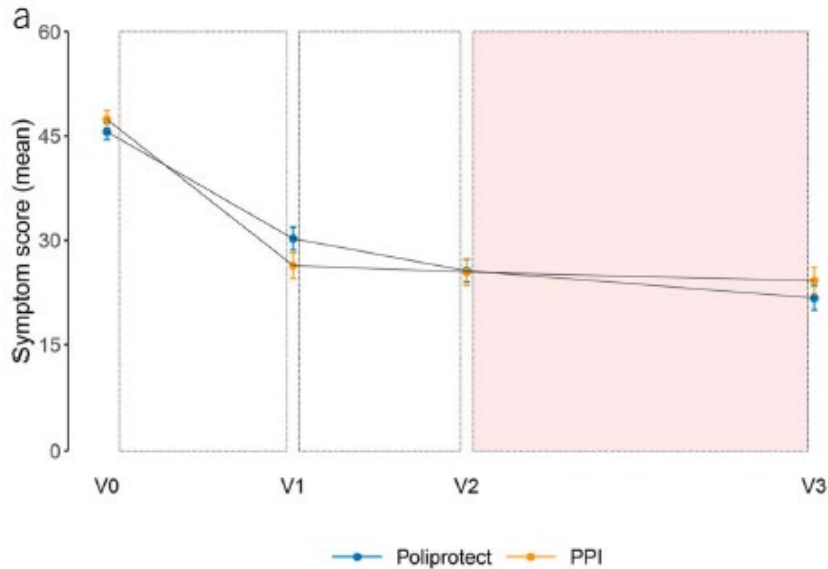
- dwóch randomizowanych badań klinicznych;
- kilku szeroko zakrojonych badań ankietowych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej wśród personelu medycznego i konsumentów;
- nadzoru nad bezpieczeństwem prowadzonego przez producenta.

Jedno z badań klinicznych było badaniem służącym ustaleniu co najmniej równoważności (badanie typu non-inferiority) ¹ przeprowadzonym na wyrobie NeoBianacid w celu wykazania klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania w porównaniu z wyrobem Omeprazole w dawce 20 mg na dobę w leczeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego i bolesnej dyspepsji.

Badanie to wykazało, że skuteczność wyrobu NeoBianacid (Poliprotect), oceniana w dniu 14 (V1), 28 (V2) i 56 (V3) po rozpoczęciu leczenia, jest porównywalna ze skutecznością wyrobu Omeprazole 20 mg (PPI) w zakresie łagodzenia objawów refluksu żołądkowo-przełykowego i bolesnej dyspepsji (rycina 1). Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie wyników oceny nasilenia objawów przez pacjentów przy użyciu

¹ Enrico Stefano Corazziari et al. Poliprotect vs Omeprazole in the Relief of Heartburn, Epigastric Pain, and Burning in Patients Without Erosive Esophagitis and Gastroduodenal Lesions: A Randomized, Controlled Trial. Am J Gastroenterol 2023;00:1–11. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002360>

zweryfikowanego narzędzia, jakim jest skala VAS (zakres: 0–100 punktów), w której 0 oznacza brak objawów, a 100 oznacza objawy nie do wytrzymania.



Rycina 1

NeoBianacid zapewniał ogólną poprawę w dziedzinie objawów i jakości życia, a przy tym był dobrze tolerowany i cechował się doskonałym wskaźnikiem korzyści do ryzyka. Ponadto nie zaobserwowano jego wpływu na skład mikrobioty.

Podsumowując, począwszy od pierwszego dnia leczenia wyrób NeoBianacid okazał się być nie gorszy od wyrobu Omeprazole w łagodzeniu zgagi oraz bólu i pieczenia w nadbrzuszu w początkowych 2 tygodniach, a nawet lepszy w przypadku przyjmowania doraźnego w porównaniu z wyrobem Omeprazole w kolejnych 2 tygodniach. Wyrób NeoBianacid przyjmowany doraźnie przeciwdziałał ponadto pogorszeniu objawów, których wystąpienie jest przewidywane po odstawieniu PPI.

W grupie stosującej wyrób Omeprazole początkowe korzyści utrzymywały się przy znacznie większej ilości leku zobojętniającego sok żołądkowy stosowanego w razie zaostrzenia objawów w porównaniu z grupą przyjmującą wyrób NeoBianacid i pomimo codziennego przyjmowania leku Omeprazole.

Drugie badanie kliniczne oceniało skuteczność kliniczną stosowania wyrobu NeoBianacid w porównaniu z równoważnym wyrobem medycznym_Mipolixin (produkowanym przez firmę Aboca) w zakresie ogólnego zmniejszenia nasilenia objawów dyspepsji czynnościowej i (lub) zgagi.

Wyniki analizy danych pokazały, że oba wyroby zapewniają wysoki wskaźnik redukcji ogólnego nasilenia objawów obu podtypów klinicznych dyspepsji czynnościowej (bolesnej i bezbolesnej) i (lub) zgagi, a ich skuteczność jest porównywalna. Podczas badania odnotowano też wysoki wskaźnik przestrzegania zasad leczenia i poziom zadowolenia pacjentów, a także potwierdzono profil bezpieczeństwa stosowania wyrobu i jego doskonałą tolerancję.

Poza wyżej opisanymi badaniami klinicznymi wysoki poziom skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyrobu NeoBianacid (tabletki, granulat w saszetkach i postać przeznaczona dla dzieci) potwierdziły też badania ankietowe prowadzone bezpośrednio w rzeczywistej praktyce wśród personelu medycznego i konsumentów.

Miały one na celu zgromadzenie informacji pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania badanego wyrobu oraz poziom zadowolenia z jego użycia i jakość życia po leczeniu, a także ustalić, czy wyrób jest stosowany niezgodnie z przeznaczeniem.

Część ankiet przeprowadzono za pośrednictwem zweryfikowanej platformy elektronicznej². Platforma ta pozwala gromadzić dane w sposób ciągły, umożliwiając użytkownikom udział w ankietach online poprzez wypełnianie określonych kwestionariuszy.

Ogólnie rzecz biorąc, tysiące ankiet przeprowadzonych wśród lekarzy, w tym różnych specjalistów, farmaceutów i konsumentów zgodnie wskazują, że oceniany produkt jest powszechnie stosowany w łagodzeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego i bolesnej dyspepsji, takich jak uczucie pieczenia w okolicy zamostkowej (zgaga), zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, ból brzucha i drażniący kaszel. Znaczny odsetek konsumentów stosował produkt również w związku z problemami trawiennymi, np. w przypadku uczucia ciężkości, wczesnej sytości i wzdęcia.

Wysoki poziom zgodności odpowiedzi udzielanych we wszystkich kwestionariuszach potwierdza, że NeoBianacid działa skutecznie, szybko łagodzi objawy/przynosi poprawę, cechując się przy tym bezpieczeństwem stosowania i tolerancji. Stosunek korzyści do ryzyka wynikający z jego użycia był konsekwentnie opisywany przez konsumentów, farmaceutów i lekarzy jako korzystny.

Część danych z wyżej wymienionych badań ankietowych została opisana i omówiona w artykule naukowym opublikowanym³ w recenzowanym czasopiśmie jako przekrojowy artykuł badawczy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wyrobu NeoBianacid w leczeniu powszechnych zaburzeń czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badania ankietowe potwierdziły profil bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu w populacji dzieci, a nawet u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Profil bezpieczeństwa tego wyrobu u wszystkich przewidzianych użytkowników potwierdzają też dane z systemu nadzoru (odnoszące się do ponad 25 milionów opakowań tabletek i saszetek sprzedanych na świecie do marca 2022 r.), na podstawie których nie zidentyfikowano żadnych poważnych incydentów ani zagrożeń dla bezpieczeństwa związanych z jego stosowaniem.

Na 2023 r. zaplanowano dodatkowe działania mające na celu zgromadzenie informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wyrobu NeoBianacid oraz monitorowanie i obserwację go pod tym kątem.

Profil bezpieczeństwa wyrobu będzie monitorowany w sposób ciągły na podstawie analiz danych z nadzoru.

² Cioeta R, Cossu A, Giovagnoni E, Rigoni M and Muti P (2022), A new platform for post-marketing surveillance and real-world evidence data collection for substance-based medical devices. *Front. Drug. Saf. Regul.* 2:992359

³ Roberto Cioeta, Paola Muti, Marta Rigoni, Luigi Morlando, Filippo Siragusa, Andrea Cossu and Emiliano Giovagnoni. Effectiveness and tolerability of Poliprotect, a natural mucosal protective agent for gastroesophageal reflux disease and dyspepsia: Surveys from patients, physicians, and pharmacists. *Front. Drug Saf. Regul., 2022. Sec. Substance-Based Medical Devices; 2: 1-11*

6 MOŻLIWE INNE OPCJE DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

W przypadku rozważania innych opcji leczenia zaleca się konsultację z fachowym personelem medycznym, który weźmie pod uwagę indywidualną sytuację pacjenta.

o Ogólny opis innych opcji terapeutycznych

Poniżej wymieniono ogólnie dostępne metody leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego i objawów dyspeptycznych ⁴:

- inhibitory pompy protonowej (PPI);
- blokery receptora H₂;
- leki zobojętniające sok żołądkowy;
- kwas alginowy;
- sukralfat;
- leki prokinetyczne.

Różne leki, np. PPI, wykazują wysoką skuteczność w zapobieganiu powikłaniom i łagodzeniu objawów ⁵ chorób przełyku, żołądka i dwunastnicy zależnych od wydzielania kwasu w żołądku. Inhibitory pompy protonowej uznaje się za złoty standard leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD) i dyspepsji czynnościowej ⁶.

Wyrób NeoBianacid może stanowić uzasadnioną opcję leczenia, ponieważ skutecznie łagodzi objawy zarówno dyspepsji, jak i refluksu żołądkowo-przełykowego, stymulując i wzmacniając naturalne systemy obronne organizmu bez bezpośredniego oddziaływania na wydzielanie kwasu. Korzyści kliniczne wynikają bezpośrednio z niefarmakologicznego mechanizmu działania kompletnego produktu⁷, który nie narusza naturalnego systemu obrony, jakim jest błona śluzowa (i wspomaga go).

NeoBianacid to wyrób innowacyjny, będący odpowiedzią na potrzebę opracowania niefarmakologicznej metody leczenia zaburzeń żołądkowo-przełykowych.

7 SUGEROWANE PRZESZKOLENIE UŻYTKOWNIKÓW

Wyrób jest przeznaczony do stosowania przez użytkowników nieprzeszkolonych. Szkolenie nie jest wymagane.

⁴ L. Wauters, R. Dickman, V. Drug, A. Mulak, J. Serra, P. Enck, J. Tack, E.F.C. Group, A. Accarino, G. Barbara, S. Bor, B. Coffin, M. Corsetti, H. De Schepper, D. Dumitrascu, A. Farmer, G. Gourcerol, G. Hauser, T. Hausken, G. Karamanolis, D. Keszthelyi, C. Malagelada, T. Milosavljevic, J. Muris, C. O'Morain, A. Papathanasopoulos, D. Pohl, D. Romyantseva, G. Sarnelli, E. Savarino, J. Schol, A. Sheptulin, A. Smet, A. Stengel, O. Storonova, M. Storr, H. Tornblom, T. Vanuytsel, M. Velosa, M. Waluga, N. Zarate, and F. Zerbib, United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J 9 (2021) 307-331.

⁵ B. Scally, J.R. Emberson, E. Spata, C. Reith, K. Davies, H. Halls, L. Holland, K. Wilson, N. Bhala, C. Hawkey, M. Hochberg, R. Hunt, L. Laine, A. Lanas, C. Patrono, and C. Baigent, Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol 3(2018) 231-241.

⁶ D. Keszthelyi, C. Malagelada, T. Milosavljevic, J. Muris, C. O'Morain, A. Papathanasopoulos, D. Pohl, D. Romyantseva, G. Sarnelli, E. Savarino, J. Schol, A. Sheptulin, A. Smet, A. Stengel, O. Storonova, M. Storr, H. Tornblom, T. Vanuytsel, M. Velosa, M. Waluga, N. Zarate, and F. Zerbib, United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J 9 (2021) 307-331

⁷ The concept of non-pharmacological mechanism of action in medical devices made of substances in practice: what pharmacology can do to promote the scientific implementation of the European medical device regulation Pharmadvances 2020 01s: 4-12 doi:10.36118/pharmadvances.01.2020.02s