

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NexoBrid 2 g geeli pulber ja geel

NexoBrid 5 g geeli pulber ja geel

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 2 g või 5 g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentrati, mis pärast kokku segamist vastab 0,09 g/g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentradi (ehk 2 g/22 g geelis või 5 g/55 g geelis).

Proteolüütilised ensüümid on segu *Ananas comosus*'e (ananassitaim) varreosast saadud ensüümidest.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Geeli pulber ja geel

Pulber on valkjas kuni helepruun. Geel on selge ja värvitu.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

NexoBrid on näidustatud põletusraia eemaldamiseks sügavate osaliselt ja kõiki nahakihte hõlmavate termaalsete põletushaavadega patsientidele kõigis vanuserühmades.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimpreparaati tohivad peale kanda ainult väljaõppe saanud tervishoiutöötajad spetsialiseeritud põletuskeskustes.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

2 g pulbrit ja 20 g geeli sisaldav segu kantakse 1%-le täiskasvanu keha kogupindalast, mis vastab ligikaudu 180 cm<sup>2</sup>-le, geelikihiga paksusega 1,5...3 mm.

5 g pulbrit ja 50 g geeli sisaldav segu kantakse 2,5%-le täiskasvanu keha kogupindalast, mis vastab ligikaudu 450 cm<sup>2</sup>-le, geelikihiga paksusega 1,5...3 mm.

NexoBrid'i ei tohi kanda peale rohkem kui 15%-le keha kogupindalast (vt ka lõik 4.4 „Koagulopaatia“).

##### *Lapsed*

##### *Lapsed ja noorukid (sünnist kuni 18 aasta vanuseni)*

Lastel vanuses 4...18 aastat ei tohi NexoBrid'i kanda rohkem kui 15%-le keha kogupindalast.

Lastel vanuses 0...3 aastat ei tohi ravimit kanda rohkem kui 10%-le keha kogupindalast.

See tuleb põletushaavale jätta 4 tunniks. Väga vähe on teavet ravimpreparaadi kasutamise kohta nendel piirkondadel, millelt põletusraig pärast ravimi esimest kasutamist ei eemaldunud.

Teine ja järgnev peale kandmine ei ole soovitatav.

## Eirühmad

### *Neerukahjustus*

Puudub teave kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

### *Maksakahjustus*

Puudub teave kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

### *Eakad patsiendid*

Kasutamise kogemus eakatel patsientidel (>65 aasta) on piiratud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

## Manustamisviis

Kutaanne.

Enne kasutamist tuleb pulber segada geeliga, mille tulemusena moodustub ühtne geel. Segamisjuhised vt lõik 6.6.

Pärast segamist tuleb geel kanda puhtale, keratiinivabale (villid eemaldatud) ja niiskele haavapinnale.

Ühte viaali, geeli või manustamiskõlblikuks muudetud geeli tohib kasutada ainult üks kord.

Haavakohal paikset kasutatavad ravimid (nt hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid) tuleb enne geeli kasutamist eemaldada ja haav tuleb puhastada, kuna ravimitest ja nende jääkidest küllastunud põletusraig vähendab selle aktiivsust ja efektiivsust.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise juhised enne pealekandmist vt lõik 6.6.

### *Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist*

Ravimpreparaadi pulbri ja geeli segamisel on vajalik asjakohane käsitlemine, sh kinnaste ja kaitseriituse ning kaitseprillide ja kirurgilise maski kandmine (vt lõik 4.4). Pulbrit ei tohi sisse hingata, vt lõik 6.6.

### *Patsiendi ja haavapinna ettevalmistamine*

Selle ravimpreparaadiga saab ravida haava, mille kogupindala ei ole suurem kui 15% kogu kehapindalast (vt ka lõik 4.4 „Koagulopaatia“).

- Surnud naha ensümaatilise eemaldamine on valulik protseduur, mis nõuab piisavat analgeesiat ja/või anesteesiat. Suure haavasideme vahetamisel tuleb kasutada tavapärasest valuvastast ravi, mida tuleb alustada vähemalt 15 minutit enne ravimpreparaadi peale kandmist.
- Haav tuleb korralikult puhastada ja haavapiirkonnalt pindmine keratiinikiht ehk villid eemaldada, sest keratiin takistab põletusraia vahetut kokkupuudet geeliga ega lase sellel põletusraiga eemaldada.
- Haavale tuleb 2 tunniks asetada antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside.
- Enne geeli kasutamist tuleb haavalt eemaldada kõik paikset kasutatud antibakteriaalsed ravimid. Haavale jäävad antibakteriaalsed ravimid nõrgendavad selle ravimpreparaadi toimet selle efektiivsust vähendades.
- Ala, millelt te soovite põletusraiga eemaldada, tuleb ümbritseda steriilse parafiinisalvi liimpõlvedega, asetades selle ravialast paar sentimeetrit väljapoole (kasutades dosaatorit). Parafiinikiht ei tohi ravitava alaga kokku puutuda, et vältida põletusraia kinni katmist, takistades seeläbi põletusraia vahetut kokkupuudet geeliga. Marraskil naha võimaliku ärritamise vältimiseks soovimatu kokkupuute tõttu geeliga ja võimaliku verejooksu vältimiseks haavast tuleb akuutsed haava alad, näiteks rebendid või

eskartoomia löiked kaitsta steriilse rasvase salvi kihiga või rasvase sidemega (näiteks vaseliinide).

- Põletushaavale tuleb piserdada steriilset isotoonilist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust. Haav tuleb ravimi peale kandmise ajal hoida niiske.

#### *Ravimi peale kandmine*

- Niisutage ravitavat piirkonda, piserdades steriilset soolalahust rasvase salvi liimpiirdega piirnevale alale.
- Geel tuleb niisutatud põletushaavale 1,5...3 millimeetri paksuselt paikset peale kanda 15 minuti jooksul pärast kokku segamist.
- Seejärel tuleb haav katta steriilse umbse kile-haavasidemega, mis kleepub steriilsele liimpiirdematerjalile, mis on peale kantud ülalnimetatud juhiste kohaselt (vt „*Patsiendi ja haavapinna ettevalmistamine*“). Ravim peab katma kogu umbse haavasideme ja erilist tähelepanu tuleb pöörata sellele, et umbse haavasideme alla ei jää õhku. Umbse haavasideme õrn vajutamine liimpiirdega kokkupuute kohas tagab umbse kile ja steriilse liimpiirde kokkukleepumise ning ravitava ala täieliku kaetusegeeliga.
- Haavasidemega haav tuleb katta lahtise paksu koheva haavasidemega, mida hoiab kohal bandaaž.
- Haavaside peab peale jääma 4 tunniks.

#### *Ravimi eemaldamine*

- Ravimpreparaadi eemaldamine on valulik protseduur ja nõuab piisavat analgeesiat ja/või anesteesiat. Ennetavaid valuvastaseid ravimeid tuleb manustada vähemalt 15 minutit enne geeli eemaldamist.
- Pärast 4-tunnist ravi ravimpreparaadiga tuleb umbne haavaside eemaldada aseptiliselt.
- Eemaldada tuleb liimpiire, kasutades steriilset nüriotsalist vahendit (nt keele spaatlit).
- Haavalt tuleb eemaldada lahustunud põletusraig, pühkides selle ära steriilse nüriotsalise vahendiga.
- Haava tuleb esmalt pühkida suure steriilse kuiva marlitüki või salvrätiga, seejärel steriilse isotoonilise naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega immutatud marlitüki või salvrätiga. Ravitud ala tuleb hõõruda, kuni selle pind muutub roosakaks ja on kaetud veritsevate punktide või valgete koelakudega. Hõõrumine ei eemalda kleepunud lahustumata põletusraiga piirkondadelt, mis on jätkuvalt põletusraiaga kaetud.
- Haavale tuleb veel 2 tunniks asetada antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside.

#### *Haava hooldamine pärast surnud naha eemaldamist*

- Surnud nahast puhastatud ala tuleb kohe katta ajutise või püsiva nahaasendajaga või haavasidemega, et vältida kuivamist ja/või pseudokärna ja/või nakkuse tekkimist.
- Enne püsiva nahakatte või ajutise nahaasendaja peale kandmist äsja ensümaatilise surnud nahast puhastatud alale tuleb ala leotada märja haavasidemega kuni sideme kuivaks muutumiseni.
- Enne siirikute või peamise haavasideme kasutamist tuleb surnud nahast puhastatud ala puhastada ja värskendada, nt harjamine või kraapimine, et võimaldada haavasideme kleepumist.
- Kõiki nahakihte hõlmavad ja sügavad põletushaavad tuleb pärast surnud naha eemaldamist omasiirikuga katta niipea kui võimalik. Hoolikalt tuleb kaaluda ka püsivate nahakatete (nt omasiirikud) kandmist sügavatele osaliselt nahakihte hõlmavatele haavadele lühikest aega pärast surnud naha eemaldamist (vt lõik 4.4).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, ananassi või papaia/papaiini (vt ka lõik 4.4) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

Arvestada tuleb ravimpreparaadi (valgutoode) sensibiliseerimist põhjustava toimega. Ravimpreparaadi abil surnud nahast puhastatud patsientidel on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sealhulgas anafülaksiast (koos selliste ilmingutega nagu lööve, erüteem, hüpotensioon, tahhükardia) (vt lõik 4.8). Neil juhtudel peeti põhjuslikku seost ravimpreparaadiga võimalikuks, kuid arvestada tuleb ka võimaliku allergiaga samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatide, nt opioidsete analgeetikumide suhtes.

Kirjanduses on teatatud inhaleeritava bromelaiini suhtes tekkivatest allergilistest reaktsioonidest (sh anafülaktilised reaktsioonid ja muud kiiret tüüpi reaktsioonid koos selliste ilmingutega nagu bronhospasm, angioödeem, urtikaaria ja limaskestast ning seedetrakti reaktsioonid). Uuringus, milles hinnati ravimpreparaadi valmistamise ajal õhus heljuvate osakeste kogust, töölaseid ohte ei tuvastatud.

Lisaks on teatatud hilist tüüpi allergilisest nahareaktsioonist (keiliit) pärast pikaajalist dermaalset kokkupuudet (suuloputus) ning arvatavast sensibiliseerimisest pärast suukaudset kokkupuudet ja pärast korduvat tööalast kokkupuudet hingamisteedega.

Enne pealekandmist tuleb välja selgitada, kas anamneesis on allergiaid (vt lõigud 4.3 ja 6.6).

##### Kokkupuude nahaga

Naha kokkupuutel ravimpreparaadiga tuleb naha sensibiliseerumise tõenäosuse vähendamiseks nahka veega loputada (vt lõik 6.6).

##### Risttundlikkus

Kirjanduses on kirjeldatud bromelaiini ja papaia/papaiini, aga ka lateksi proteiinide (tuntud lateksi-puuvilja sündroomina), mesilasemürgi ja oliivipuude õietolmu vahelist risttundlikkust.

##### Analgeesia

Surnud naha ensümaatilise eemaldamine on valulik protseduur ja seda võib teha ainult pärast piisava analgeesia ja/või anesteesia saavutamist.

##### Põletushaavad, mille korral ravimpreparaati ei soovitata kasutada

Ravimpreparaati ei soovitata kasutada:

- läbistavatel põletushaavadel, kus võõrmaterjal (nt implantaadid, tehisrütmurid ja šundid) ja/või elutähtsad struktuurid (nt suured veresooned, silmad) puutuvad või võivad puutuda kahjustatud naha eemaldamise ajal kokku ravimiga;
- kemikaalidest põhjustatud põletushaavadel;
- radioaktiivsete või muude ohtlike ainetega saastunud haavadel, et vältida ettenägematuid reaktsioone ravimiga ja mürkaine suuremat levimisohtu;
- labajala põletushaavadel suhkurtõvega patsientidel ja oklusiivse veresoonte haigusega patsientidel;
- elektrist põhjustatud põletushaavadel.

##### Põletushaavad, millega kogemused on piiratud või puuduvad

Puudub ravimpreparaadi kasutamise kogemus perineaalsetel ja genitaalsetel põletushaavadel.

### Kasutamine kardiopulmonaalse ja kopsuhaigusega patsientidel

Ravimpreparaadi kasutamisel kardiopulmonaalse ja kopsuhaigusega, sh kopsude põletustrauma ja kahtlustatava kopsude põletustraumaga patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Kasutamine varikoosete veenidega patsientidel

Veeniseina erosiooni ja veritsuse tekke riski ennetamiseks tuleb ravimi kasutamisel varikoosete veenide piirkonnas olla ettevaatlik.

Näo põletushaavad

Kirjanduses on teateid ravimpreparaadi eduka kasutamise kohta näo põletushaavadel. Põletuste spetsialiseerunud kirurgid, kellel puudub ravimpreparaadi kasutamise kogemus, ei tohi seda kasutada näo põletushaavadel. Nendel patsientidel tuleb ravimpreparaati kasutada ettevaatusega.

### Silmade kaitsmine

Vältida tuleb otsest kokkupuudet silmadega. Näo põletushaavade ravimisel tuleb silmi hoolikalt kaitsta. Silmadele tuleb kanda rasvast silmasalvi ning ümbritsevatele nahale liimpiiret moodustavat petrooleumsalvi; see eraldab ja katab silmad oklusiivse kaitsekihiga. Silmadega kokkupuutumise korral loputage ravimiga kokku puutunud silmi rohke veega vähemalt 15 minutit. Enne ja pärast põletusraia eemaldamist on soovitatav silmi kontrollida.

Süsteemne imendumine

Bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraat imendub põletushaava piirkondadest süsteemselt (vt lõik 5.2).

Farmakokineetilisi andmeid patsientide kohta, kelle kahjustus on suurem kui 15% kogu kehapindalast, on piiratud hulgal. Ohutuse kaalutlustel (vt ka lõik 4.4, „Koagulopaatia“) ei tohi täiskasvanutel ja lastel vanuses 4...18 aastat kanda ravimpreparaati rohkem kui 15%-le keha kogupindalast. Lastel vanuses 0...3 aastat ei tohi ravimit kanda rohkem kui 10%-le keha kogupindalast.

### Haavatüüsituste ennetamine

Ravimpreparaadi kasutamisel tuleb järgida asjakohase põletushaavahoolduse üldiseid põhimõtteid. Siia kuulub ka lahtise koe asjakohane haavakate (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes lubati nähtavate nahajäänukitega haavadel paraneda epiteeli spontaanse taastumise kaudu. Mitmetel juhtudel piisavat paranemist ei toimunud ja hiljem tuli kasutada omasiirikuga katmist, mistõttu haava sulgumine viibis. See võib olla seotud haavaga seotud tüsistuste suurenenud riskiga. Seega tuleb kõiki nahakihte hõlmavad ja sügavad põletushaavad, mis ei parane spontaanse ja õigeaegse epiteliseerumisega, pärast kahjustatud naha eemaldamist ravimpreparaadi abil omasiirikuga katta niipea kui võimalik (vt lõik 5.1). Hoolikalt tuleb kaaluda ka püsivate nahakatete (nt omasiirikud) kandmist sügavatele osaliselt nahakihte hõlmavatele haavadele lühikest aega pärast ravimpreparaadi abil surnud naha eemaldamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Surnud naha kirurgilisel eemaldamisel tuleb surnud nahast puhastatud ala kuivamise ja/või pseudokärna ja/või nakkuse tekkimise vältimiseks kohe katta ajutiste või püsivate nahaasendajatega või haavasidemetega. Äsja ensümaatilisel surnud nahast puhastatud alale püsiva nahakatte (nt omasiirik) või ajutise nahaasendaja (nt võõrsiirik) peale kandmisel tuleb hoolitseda surnud nahast puhastatud ala puhastamise ja värskendamise eest, nt harjamine või kraapimine, et võimaldada haavasideme kleepumist.

### Koagulopaatia

Bromelaiini suukaudsele manustamisele järgnenud võimalike toimetena on kirjanduses mainitud trombotsüütide agregatsiooni ja plasma fibrinogeenisisalduse vähenemist ning osalise

tromboplastiiniaja ja protrombiiniaja mõõdukat pikenemist. *In vitro* ja loomkatsete andmed lubavad oletada, et bromelaiin võib soodustada ka fibrinolüüsi. Ravimpreparaadi kliinilise arendamise ajal ei ilmnenud märke suurenenud veritsusele kaldumisest ega surnud nahast puhastatud koha veritsemisest.

Ravimpreparaati ei tohi kasutada ravile allumatu koagulatsioonihäirega patsientidel. Seda tuleb ettevaatusega kasutada antikoagulantravi või muid verehüübimist mõjutavaid ravimpreparaate saavatel patsientidel ning väikese trombotsüütide arvuga ja muudest seisunditest (nt peptiline haavand ja sepsis) põhjustatud suurenenud verejooksuriskiga patsientidel. Patsiente tuleb jälgida võimalike koagulatsioonihäirete ja verejooksu ilmingute suhtes.

#### Kliiniline jälgimine

Lisaks põletushaavadega patsientide tavapärasele jälgimisele (nt elutähtsad näitajad, mahu/vee/elektrolüütide olek, täisvere analüüs, seerumi albumiinisaldus ja maksaensüümide sisaldus) tuleb ravimpreparaadiga ravitavaid patsiente jälgida järgmiste näitajate suhtes.

- Kehatemperatuuri tõus.
- Paiksete ja süsteemsete põletiku- ja nakkusprotsesside tunnused.
- Seisundid, mida ennetavad valuvaigistid (nt mao laienemine, iiveldus ja äkilise oksendamise oht, kõhukinnisus) või profülaktilised antibiootikumid (nt kõhulahtisus) võivad vallandada või ägestada.
- Paiksete või süsteemsete allergiliste reaktsioonide tunnused.
- Võimalikud toimed hemostaasile (vt ülalt).

#### Paikselt kasutatud antibakteriaalsete ravimite eemaldamine enne selle ravimpreparaadi kasutamist

Enne ravimpreparaadi kasutamist tuleb eemaldada kõik paikselt kasutatud antibakteriaalsed ravimid. Haavale jäävad antibakteriaalsed ravimid nõrgendavad ravimpreparaadi toimet selle efektiivsust vähendades.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ravimpreparaadiga ei ole uuritud.

#### Koagulatsiooni mõjutavad ravimpreparaadid

Bromelaiini suukaudsele manustamisele järgnenud võimalike toimetena on kirjeldatud trombotsüütide agregatsiooni ja plasma fibrinogeenisisalduse vähenemist ning osalise tromboplastiiniaja ja protrombiiniaja mõõdukat pikenemist. *In vitro* ja loomkatsete andmed lubavad oletada, et bromelaiin võib soodustada ka fibrinolüüsi. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik ja patsienti jälgida, kui määratakse samaaegselt kasutatavad ravimid, mis mõjutavad vere hüübimist (vt ka lõik 4.4.).

#### CYP2C8 ja CYP 2C9 substraadid

Imendumisel toimib ravimpreparaat tsütokroomi P 450 2C8 (CYP2C8) ja P 450 2C9 (CYP2C9) inhibiitorina. Seda tuleb arvestada ravimpreparaadi kasutamisel CYP2C8 substraate (sh amiodaroon, amodiakiin, klorokviin, fluvastatiin, paklitakseel, pioglitason, repagliniid ja torasemiid) ja CYP2C9 substraate (sh ibuprofeen, tolbutamiid, glipisiid, losartaan, tselekoksiib, varfariin ja fenütoiin) saavatel patsientidel.

#### Paiksed antibakteriaalsed ravimid

Paikselt pealekantavad antibakteriaalsed ravimid (nt hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid) võivad vähendada ravimpreparaadi efektiivsust (vt lõik 4.4).

## Fluorouratsiil ja vinkristiin

Bromelaiin võib tugevdada fluorouratsiili ja vinkristiini toimeid. Patsiente tuleb jälgida suurenenud toksilisuse suhtes.

## AKE-inhibiitorid

Bromelaiin võib tugevdada AKE-inhibiitorite hüpotensiivset toimet, põhjustades vererõhu oodatust suuremat langust. AKE-inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb vererõhku jälgida.

## Bensodiasepiinid, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid

Bromelaiin võib suurendada mõnedest ravimitest (nt bensodiazepiinid, barbituraadid, narkootikumid ja antidepressandid) põhjustatud uimasust. Seda tuleb arvestada selliste ainete annuse määramisel.

## *Lapsed*

Lastel/noorukitel ei ole koostoimeid uuritud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentradi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsete põhjal ei saa korralikult hinnata ravimpreparaadi võimalikku toimet embrüo/loote arengule (vt lõik 5.2).

Ravimpreparaati ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, sest selle kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole veel tõestatud.

### Imetamine

Ei ole teada, kas bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Alates NexoBrid'i kasutamise alustamisest tuleb imetamine lõpetada vähemalt 4 päevaks.

### Fertiilsus

Ravimpreparaadi toimete hindamiseks fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ei ole asjakohane.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Uuringutes MW2004, MW2005, MW2008 ja MW2010 ravimpreparaati saanud täiskasvanute (kokku 203 patsienti) koondandmete alusel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed palavik ja valu (esinemissagedus vastavalt 13,3 % ja 3,9%).

Uuringutes MW2004, MW2008 ja MW2012 ravimpreparaati saanud laste (vanuses 0...18 aastat, kokku 89 patsienti) koondandmete alusel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed palavik ja valu (esinemissagedus vastavalt 16,9 % ja 7,9%).



## Loetletud kõrvaltoimed kuni 3 kuud pärast haava sulgumist

Esinemissageduse kohta kasutatakse järgmisi määratlusi:

väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedused peegeldavad ravimpreparaadi kasutamist põletusraia eemaldamiseks sügavatel osalistelt või kõiki nahakihte hõlmavatelt põletustelt koos raviskeemiga, mis sisaldas profülaktilist paikset antibakteriaalset ravimit, tavapäraselt valuvaigistit/tuimastust ja ka ravimpreparaadi kasutamise järgset haavapiirkonna 4 tunniks katmist umbse haavasidemega, et hoida ravimpreparaat haava peal.

### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

Sage: haavanakkus, sealhulgas tselluliit\*

### *Immuunsüsteemi häired*

Sage: mittetõsised allergilised reaktsioonid, nagu nahalööve<sup>a</sup>

Teadmata: tõsised allergilised reaktsioonid, sealhulgas anafülaksia<sup>a</sup>

### *Südamehäired*

Sage: tahhükardia\*

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Sage: haavatüsistused\*, paikne lööve, paikne kihelus

Aeg-ajalt: intradermaalne hematoom

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Väga sage: palavik/hüpertermia\*

Sage: paikne valu\*

\* Vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>a</sup> Vt lõik 4.4.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Palavik/hüpertermia*

Uuringute MW2004, MW2005, MW2008 ja MW2010, kus kasutati ravitava ala tavapäraselt antibakteriaalse vahendiga leotamist enne ja pärast ravimpreparaadi peale kandmist (vt lõik 4.2), täiskasvanute koondpopulatsioonis esines kõrge palavik, hüpertermia ehk kehatemperatuuri tõus 13,3%-l ravimpreparaadiga ravitud täiskasvanud patsientidest ja 9,7%-l standardravi saanud patsientidest.

Varastes uuringutes, kus ei kasutatud leotamist antibakteriaalse vahendiga (uuringud MW2001 ja MW2002), esines kõrge palavik või hüpertermia 35,1%-l selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidest ja 8,6%-l standardravi saanud patsientidest.

Uuringutes MW2004, MW2008 ja MW2012, kus kasutati tavapäraselt antibakteriaalse vahendiga leotamist enne ja pärast ravi, teatati laste koondpopulatsioonis palavikust/pürektsiast või hüpertermiast 16,9%-l ravimpreparaadiga ravitud patsientidest ja 9,3%-l standardravi saanud patsientidest.

### *Paikne valu*

Uuringutes MW2004, MW2005, MW2008 ja MW2010, kus kasutati ennetavat valuvaigistit (nagu on kirjeldatud lõigus 4.2), esines täiskasvanute koondpopulatsioonis valuga seotud kõrvaltoimeid 3,9%-l ravimpreparaadiga ravitud patsientidest ja 3,5%-l standardravi saanud patsientidest.

Varastes uuringutes täiskasvanud patsientidel, kus ennetust ei kasutatud (uuringud MW2001 ja MW2002), vaid valutustati vajaduse tekkimisel, esines valu 23,4%-l ravimpreparaadiga ravitud patsientidest ja 5,7%-l kontrollpatsientidest, kes said standardravi.

Uuringutes MW2004, MW2008 ja MW2012 (pärast ennetava valuravi kasutamist) teatati laste koondpopulatsioonis valust 7,9%-l ravimpreparaadiga ravitud patsientidest ja 9,3%-l standardravi saanud patsientidest.

#### *Haavanakkus*

Uuringutes, kus ravipiirkonda töödeldi enne ja pärast ravimpreparaadi pealekandmist tavapärase antibakteriaalse leotusega (uuringud MW2004, MW2005, MW2008 ja MW2010), oli täiskasvanute koondpopulatsioonis haavanakkuse esinemissagedus suurem standardravi rühmas – see esines 5,9%-l ravimpreparaadi rühma patsientidest võrreldes 6,3%-ga standardravi saanud patsientidest – ning tselluliiti esines 1,1%-l ravimpreparaati saanud patsientidest võrreldes 0,6%-ga standardravi saanud patsientidest.

Uuringutes MW2004, MW2008 ja MW2012 teatati laste koondpopulatsioonis haavanakkusest 1,1%-l ravimpreparaadi rühma patsientidest ja 8,1%-l standardravi saanud patsientidest.

#### *Haavatüisistused*

Teatatud haavatüisistused olid muu hulgas järgmised: haava sügavnemine, haava kuivamine, haava uuesti avanemine ja siiriku kaotus / siiriku puudulikkus.

2. ja 3. faasi uuringutes, sealhulgas uuringud, milles kasutati ravieelset ja -järgset antibakteriaalses vahendis leotamist, (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 ja MW2010), kus 280 patsienti raviti selle ravimpreparaadiga ja 179 patsienti said standardravi, teatati täiskasvanute koondpopulatsioonis järgmistest kõrvaltoimetest (ravimpreparaat vs. standardravi): haavatüisistus 3,2% vs. 1,7%, haava lagunemine 1,1% vs. 0,6%, nahasiiriku kadu / siiriku puudulikkus 2,9% vs. 2,2%.

Uuringutes MW2004, MW2008 ja MW2012 teatati ainult laste koondpopulatsioonis haavatüisistusest sama esinemissagedusega (see ravimpreparaat vs. standardravi) – 5,6% vs. 5,8% ja nahasiiriku kaot / siiriku puudulikkusest (see ravimpreparaat vs. standardravi) – 1,1% vs. 2,4%.

#### Tahhükardia

2. ja 3. faasi uuringute (MW2001, MW2002, MW2004, MW2005, MW2008 ja MW2010) koondtulemuste andmetel tekkis 2,9%-l patsientidest tahhükardia, mis oli ajaliselt lähedases seoses ravimpreparaadi kasutamisega. Standardravi ja geelmaatriksi rühmades tahhükardia esinemisest ei teatatud.

Uuringute MW2004, MW2008 ja MW2012 laste koondpopulatsioonis teatati tahhükardia esinemisest ravimpreparaadiga ravitud patsientidel harvem (1,1 %) kui standardravi saanud patsientidel (3,5%). Kaaluda tuleb tahhükardia alternatiivseid põhjuseid (nt üldine põletusseisund, valutekitavad protseduurid, palavik ja dehüdratsioon).

#### Lapsed

Kliinilise uuringu kogemus lastel (vastsündinud kuni 18-aastased) hõlmab selle ravimi kasutamist spetsiaalses standardravi saava kontrollrühmaga uuringus (MW2012), milles ravimit kasutati 69 patsiendil (vanusevahemik vastsündinud kuni 18-aastased, vanuselist jaotust vt lõik 5.1), ning kasutust lastel uuringutes MW2004 ja MW2008, milles osales vastavalt 17 ja 3 last (vanusevahemik 4...17 aastat).

Laste ohutusprofiil on üldjoontes sarnane täiskasvanute ohutusprofiiliga.

Kuna teatatud kõrvaltoimete arv on kõigis vanuserühmades väike, ei ole paikapidavaid järeldusi vanusest lähtuvate erisuste kohta ohutusprofiilis võimalik teha.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus läbi viidud sügavate osaliselt ja/või kõiki nahakihte hõlmavate põletustega patsientide ravi bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsiooniga, mis valmistati pulbri/geeli suhtarvuga 1:5 (0,16 g ühe grammi segatud geeli kohta), ei andnud tulemuseks märkimisväärselt erinevaid kõrvaltoimeid võrreldes raviga bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsiooniga, mis valmistati pulbri/geeli suhtarvuga 1:10 (0,09 g ühe grammi segatud geeli kohta).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: preparaadid haavade ja haavandite raviks, proteolüütilised ensüümid; ATC-kood: D03BA03.

#### Toimemehhanism

Ravimpreparaadis sisalduvate ensüümide segu lahustab põletushaava põletusraia. Selle toime eest konkreetselt vastutavad koostisosad ei ole kindlaks tehtud. Peamine koostisosa on ananassitaime varreosast ekstraheeritud bromelaiin.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise arendamise käigus raviti bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsiooniga kokku 536 patsienti.

#### *Uuring DETECT (MW2010) – (3b faas)*

See oli randomiseeritud, kontrolliga, hindajale pimendatud, kolme rühmaga uuring, milles võrreldi ravi ravimpreparaadiga, standardravi ja ravi geelmaatriksiga täiskasvanutel, kellel oli sügav, osaliselt nahakihte hõlmav ja/või kõiki nahakihte hõlmav terminaalne põletus. Standardravi hõlmas nii kirurgilist kui ka mittekirurgilist põletusraia eemaldamist, meetodi valis uuringuarst. Ravimi- ja geelmaatriksi rühma patsiendid, kellel ei õnnestunud toopilise raviga kogu põletusraia eemaldada, said standardravi.

Kokku randomiseeriti 175 osalejat suhtega 3 : 3 : 1 (see ravimpreparaat : standardravi : geelmaatriks) ning raviti 169 osalejat. Keskmine vanus oli 41 aastat, 70% osalejatest olid mehed ja 30% naised. Uuringus osales 16 (9,1%) üle 65-aastasest patsienti. 7 patsienti (9,3%) ravimpreparaadi, 5 patsienti (6,7%) standardravi ja 4 patsienti (16%) geelmaatriksi rühmas.

Osalejatel vajas põletusraia eemaldamist üks või rohkem sihthaava. Keskmine sihthaavade kaetud kehapiindala protsentides oli 6,1% osaleja kohta. Enamikul osalejaist (82%) oli üks või kaks sihthaava.

Esmane tulemusnäitaja oli põletusraia täielikult (>95%) eemaldamise esinemissagedus võrreldes geelmaatriksiga. Teised tulemusnäitajad olid muu hulgas põletusraia eemaldamisele kulunud aeg, kirurgilise sekkumise esinemissagedus ja põletusraia eemaldamisega seotud verekaotus võrreldes standardraviga. Ohutuse tulemusnäitajatenähtuna analüüsiti pärast 12-kuulist jälgimisperioodi haava lõpliku sulgemiseni kulunud aega, pikaajalisi kosmeetilisi tulemusi ja funktsionaalsust Vancouveri modifitseeritud armiskaala järgi.

#### **Põletusraia täielikult eemaldamise esinemissagedus uuringus DETECT**

	<b>NexoBrid (PE/N)</b>	<b>Geelmaatriks (PE/N)</b>	<b>P-väärtus</b>
Põletusraia täielikult	93,3% (70/75)	4,0% (1/25)	p<0,0001

	<b>NexoBrid (PE/N)</b>	<b>Geelmaatriks (PE/N)</b>	<b>P-väärtus</b>
eemaldamise esinemissagedus			

PE = põletusraia eemaldamine, N = osalejate arv

Võrreldes standardraviga vähendas ravimpreparaat märkimisväärselt põletusraia kirurgiliselt eemaldamise esinemissagedust (tangentsiaalne/väikesemahuline/avulsioon/Versajet ja/või dermabrasiooniga eemaldamine), põletusraia eemaldamisele kulunud aega ning põletusraia eemaldamisega otseselt seotud verekaotust, nagu on näidatud allpool. Sarnast põletusraia eemaldamise efektiivsust täheldati ka eakate populatsioonis.

### **Põletusraia kirurgiliselt eemaldamise esinemissagedus, põletusraia täielikult eemaldamisele kulunud aeg ning verekaotus uuringus DETECT**

	<b>NexoBrid (N=75)</b>	<b>Standardravi (N=75)</b>
Põletusraia kirurgiliselt eemaldamise esinemissagedus (osalejate arv)	4,0% (3)	72,0% (54)
Põletusraia täielikult eemaldamise mediaanaeg	1,0 päeva	3,8 päeva
Põletusraia eemaldamisega seotud verekaotus	14,2±512,4 ml	814,5±1 020,3 ml

#### Pikaajalised andmed (12 ja 24 kuud pärast haava sulgumist)

Kosmeetiliste tulemuste ja funktsionaalsuse hindamiseks 12. ja 24. kuu järelkontrolliviisitidel hõlmas 3. faasi uuring (DETECT) pikaajalist jälgimisperioodi. Kaheteistkümnendal kuul näitas armide hindamine Vancouveri modifitseeritud armiskaala (*Modified Vancouver Scar Score*, MVSS) järgi võrreldavaid tulemusi selle ravimpreparaadi, standardravi ja geelmaatriksi vahel; keskmised skoorid olid vastavalt 3,70; 5,08 ja 5,63. Kahekümne neljandal kuul olid MVSS-i keskmised skoorid vastavalt 3,04; 3,30 ja 2,93. Statistilised analüüsid näitasid ravimpreparaadi mittehalevust (eelmääratletud mittehalevuse piirväärtus: 1,9 punkti) võrreldes standardraviga ja seda, et selle ravimpreparaadiga ravil ei ole 24 kuud pärast haava sulgemist standardraviga võrreldes kliiniliselt olulist kahjulikku mõju põletusarmide tekkele ja funktsioonile.

Funktsionaalsuse ja elukvaliteedi näitajad 12. ja 24. kuul olid sarnased kõigi ravirühmade lõikes. Alajäsemete funktsionaalsusskaala keskmised skoorid, QuickDASH keskmised skoorid, liikumisulatus hindamistulemused ning samuti ka pikaajaline elukvaliteet, mille hindamiseks kasutati visuaalset analoogskaalat EQ-5D VAS ja kokkuvõtlikku põletusspetsiifilist terviseskoori (*Burn Specific Health Scale-Brief*, BSHS-B), olid kõigi ravirühmade lõikes sarnased.

#### Kardiaalne ohutus

Kardiaalse ohutuse alauuringus kasutati kuni 150 patsiendi EKG-sid kontrollimaks, mil määral võib ravimpreparaat EKG-parameetreid mõjutada. Uuringuga ei tuvastatud, et ravimpreparaat avaldaks selget toimet südame löögisagedusele, PR-intervallidele, QRS-kompleksi kestusele (südame depolarisatsioon) ega kardiaalsele repolarisatsioonile (QTc). Uusi kliiniliselt olulisi morfoloogilisi muutusi EKG-s, mis annaksid põhjust muretsemiseks, ei ilmnenud.

#### Uuring MW2004 (3. faas)

See oli randomiseeritud mitmekeskuseline mitmes riigis läbi viidud avatud kinnitav 3. faasi uuring, kus hinnati ravimpreparaati võrreldes standardraviga hospitaliseeritud patsientidel, kellel olid sügavad osaliselt ja/või kõiki nahakihte hõlmavad termaalsed põletused, mis moodustasid 5...30% keha kogupindalast, kuid kellel põletuste kogumäär ei olnud suurem kui 30% keha kogupindalast. Keskmine ravitud sihthaav moodustas ravimpreparaadi rühmas 5,1±3,5% keha kogupindalast ja standardse ravi rühmas 5,2±3,4% keha kogupindalast.

Ravimpreparaadiga ravi saanud rühmas oli vanusevahemik 4,4 kuni 55,7 eluaastat. Kontrollrühmas oli vanusevahemik 5,1 kuni 55,7 eluaastat.

Efektiivsusanalüüsi esmased tulemusnäitajad olid järgmised:

- sügavate osaliselt nahakihte hõlmavate haavade osakaal, mis vajasis eemaldamist või dermabrasiooni, ning
- sügavate osaliselt nahakihte hõlmavate ning omasiirikutega kaetud haavade osakaal.

Teist kaastulemusnäitajat saab hinnata ainult sügavatel osaliselt nahakihte hõlmavatel haavadel, mis ei hõlma kõiki nahakihte, sest kõiki nahakihte hõlmavate põletuste korral tuleb alati kasutada siirikut.

Allolevas tabelis on kokkuvõtte efektiivsuse andmetest, mis saadi selles uuringus kokku kõikide vanuserühmade kohta ning laste ja noorukite alarühmade analüüsist.

	NexoBrid	Standardravi	p-väärtus
<b>Sügavad osaliselt nahakihte hõlmavad haavad, mis nõuavad eemaldamist/dermabrasiooni (kirurgiliselt)</b>			
Haavade arv	106	88	
Kirurgilist sekkumist nõudvate haavade %	15,1%	62,5%	<0,0001
Eemaldatud või dermabrasiooniga haavapiirkondade % <sup>1</sup> (keskmine ± SD)	5,5% ± 14,6	52,0% ± 44,5	<0,0001
<b>Sügavad osaliselt nahakihte hõlmavad omasiirikuga haavad*</b>			
Haavade arv	106	88	
Omasiirikuga haavade %	17,9%	34,1%	0,0099
Omasiirikuga haavade % (keskmine ± SD)	8,4% ± 21,3	21,5% ± 34,8	0,0054
<b>Sügavad osaliselt ja/või kõiki nahakihte hõlmavad haavad, mis nõuavad eemaldamist/dermabrasiooni (kirurgiliselt)</b>			
Haavade arv	163	170	
Kirurgilist sekkumist nõudvate haavade %	24,5%	70,0%	<0,0001
Eemaldatud või dermabrasiooniga haavapiirkondade % <sup>1</sup> (keskmine ± SD)	13,1% ± 26,9	56,7% ± 43,3	<0,0001
<b>Aeg haava täieliku kinnikasvamiseni (aeg alates ICF-ist**)</b>			
Patsientide arv <sup>2</sup>	70	78	
Viimase haava kinnikasvamiseni kulunud päevade arv (keskmine ± SD)	36,2 ± 18,5	28,8 ± 15,6	
<b>Aeg põletusraia eduka eemaldamiseni</b>			
Patsientide arv	67	73	
Päevad (keskmine ± SD) alates nõusoleku andmisest	0,8 ± 0,8	6,7 ± 5,8	
Patsiendid, kelle kohta ei teatatud põletusraia edukast eemaldamisest	7	8	

<sup>1</sup> Arvutatud esimesel korral, juhul kui oli rohkem kui üks kirurgiline operatsioon.

<sup>2</sup> Kõik randomiseeritud patsiendid, kelle kohta olid kättesaadavad andmed haava täieliku kinnikasvamise kohta.

\*Tulemusnäitajat saab hinnata ainult sügavatel osaliselt nahakihte hõlmavatel haavadel, mis ei hõlma kõiki nahakihte, sest kõiki nahakihte hõlmavate põletuste korral tuleb alati kasutada siirikut.

\*\* ICF, *informed consent form*, informeeritud nõusoleku vorm

### *Pikaajalised andmed*

Pikaajalist armkoe moodustumist ja elukvaliteeti täiskasvanutel ja lastel, kes osalesid uuringus MW2004, hinnati uuringu MW2004 mittesekkivas hindajale pimendatud jätku-uuringus. Uuringusse kaasatud 89 uuritavat, sh 72 täiskasvanut ja 17 last (< 18-aastased), esindasid MW2004 uuringupopulatsiooni.

Kaks kuni viis aastat hiljem näitas armide hindamine Vancouveri modifitseeritud armiskaala järgi võrreldavaid tulemusi kõigi ravirühmade lõikes; keskmised üldised koguskoorid olid ravimpreparaadi ja standardravi rühmades vastavalt 3,12 ja 3,38 (p=0,88).

Täiskasvanutel hinnati elukvaliteeti küsimustikuga SF-36. Erinevate parameetrite keskmised skoorid olid mõlemas rühmas sarnased. Üldise füüsilise seisundi skoorid (vastavalt 51,1 vs. 51,3) ja üldise vaimse seisundi skoorid (vastavalt 51,8 vs. 49,1) olid mõlemas rühmas sarnased.

### *Lastel läbi viidud uuring MW2012 (CIDS)*

See uuring on avatud randomiseeritud (1 : 1) standardraviga kontrollitud paralleelrühmadega uuring 145 haiglaravil viibiva patsiendiga (vanuses 0...18 aastat), kellel on sügav osaliselt nahakihte hõlmav ja/või kõiki nahakihte hõlmav terminaalne põletus, mis moodustab 1% kuni 30% keha kogupindalast (keskmine sihthaavade pindala moodustab 5,57% TBSA-st). Osalejad randomiseeriti saama kas seda ravimpreparaati (2 g pulbrit 20 g geelis 180 cm<sup>2</sup> kohta 4 tunni jooksul) või standardravi (kirurgilised ja/või mittekirurgilised põletusraia eemaldamise protseduurid). Esmaseid tulemusnäitajaid oli kolm: mediaanaeg põletusraia täieliku eemaldamiseni, kirurgiliselt eemaldatud haavapindala protsent ning kosmeetilised tulemused ja naha funktsionaalsus 12 kuud pärast haava sulgumist (Vancouveri modifitseeritud armiskaala skoor). Demograafilised andmed ja peamised tulemused on toodud allolevas tabelis.

Uuringusse randomiseeriti ja analüüsi koguvalimisse (*full analysis set*, FAS) arvati kokku 145 patsienti: 72 ravimpreparaadi ja 73 standardravi rühma. Neist 139 patsienti (95,9%) said ravi ja arvati ohutusanalüüsi valimisse (*safety analysis set*, SAS), 69 (95,8%) ravimpreparaadi ja 70 (95,9%) standardravi rühmast.

Vanuseline jaotus oli järgmine (ravimpreparaat vs. standardravi): 0...11 kuud – 4 vs. 4, 12...23 kuud – 19 vs. 18, 24 kuud...3 aastat – 15 vs. 15, 4...11 aastat – 25 vs. 25 ja 12...18 aastat – 9 vs. 11.

Patsientide vanus, etniline kuuluvus, pikkus, kaal ja kehamassiindeks (KMI) olid ravirühmade lõikes üldjoontes sarnased. Patsiendi tasandil moodustas sihthaavade protsent keha kogupindalast ravimpreparaati saanud rühmas keskmiselt 5,85% võrreldes 5,30%-ga standardravi rühmas.

### Efektiivsuse tulemused

Võrreldes standardraviga oli ravimpreparaadi kasutamise tulemusel mediaanaeg põletusraia täieliku eemaldamiseni oluliselt lühem ning põletusraia eemaldamiseks kirurgiliselt eemaldatud haavapindala keskmine protsent oluliselt väiksem. Selle ravimpreparaadiga ravitud patsiendid vajasisid vähem kirurgilisi sekkumisi kui standardravi saanud patsiendid (vt tabel).

### *Pikaajalised tulemused (12 kuud)*

12. kuul näitas kosmeetiliste tulemuste ja funktsionaalsuse hindamine MVSS-i alusel ravimpreparaadi mittehalvemust võrreldes standardraviga (p-väärtus <0,0001), võttes mittehalvemuse piiriks 1,9.

Lastel läbi viidud uuring MW2012 (CIDS)

	<b>NexoBrid</b> (N = 72)	<b>Standardravi</b> (N = 73)	<b>p-väärtus</b>
<b>Vanus</b> (keskmine, SD)	5,71 (4,84)	5,83 (4,91)	
<b>Ravitulemused</b>			
<b>Aeg põletusraia täieliku eemaldamiseni</b>			
Mediaan, päevad (FAS)	0,99	5,99	0,0008
<b>Kirurgiliselt eemaldatud haavpindala protsent (FAS)</b>			
Keskmine ± SD (FAS)	1,5 ± 12,13	48,1 ± 46,58	< 0,0001
<b>MVSS 12. kuul</b>			
Keskmine ± SD (FAS)	3,83 ± 2,876	4,86 ± 3,256	< 0,0001 (näitab mittehalvemust)
<b>Kirurgiliste sekkumiste esinemissagedus (%)</b>			
Põletusraia eemaldamiseks kirurgilist sekkumist vajanud patsientide osakaal ja arv (FAS)*	8,33	64,38	
<b>Keskmine aeg viimase haava sulgumiseni – jälgimisel saadud andmed (päevad)</b>			
Keskmine ± SD (FAS)	28,65 ± 16,56	27,74 ± 18,154	

\* Alarühmade analüüs vanuserühmade lõikes kinnitas kõigis vanuserühmades selle ravimpreparaadi paremust võrreldes standardraviga.

Põletusraia eemaldamise protseduurile järgnenud keskmine hemoglobiinisalduse muutus oli nii patsiendi kui ka protseduuri tasandil ravimpreparaadiga ravitud patsientidel väiksem kui standardravi saanutel.

#### *Aeg haava täieliku sulgumiseni*

Aeg haava täieliku (> 95%) sulgumiseni oli sihthaava tasandil seda ravimpreparaati saanud ja standardravi rühmas võrreldav. Täiskasvanute koondpopulatsioonis oli Kaplani-Meieri meetodil leitud mediaanaeg haava täieliku sulgumiseni (patsientide sihthaavade klasterdatud andmed) (seda ravimpreparaati saanud (N = 280) vs. standardravi rühm (N = 179)) vastavalt 32 (95% CI: 29,0...34,0) päeva vs. 28 (95% CI: 24,0...29,0) päeva.

Laste koondpopulatsioonis oli aeg haava täieliku (> 95%) sulgumiseni sihthaava tasandil seda ravimpreparaati saanud ja standardravi rühmas võrreldav. Kaplani-Meieri meetodil leitud mediaanaeg oli (seda ravimpreparaati saanud (N = 89) vs. standardravi rühm (N = 86)) vastavalt 31 (95% CI: 27,0...36,0) päeva vs. 31 (95% CI: 24,0...37,0) päeva.

Mõlema populatsiooni andmed kinnitasid 7-päevase piirväärtuse korral ravimpreparaadi mittehalvemust võrreldes standardraviga.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Täiskasvanud*

#### Imendumine

Ravimpreparaadiga ravitud patsientide alarühmas (uurigus MW2010 (DETECT) osalenud patsiendid) tehti farmakokineetika esmasanalüüse.

Ravimpreparaadi paikse manustamise järgselt täheldati kõigil patsientidel tõendeid süsteemsest ekspositsioonist seerumis. See näib üldiselt kiiresti absorbeeruvat, T<sub>max</sub>-i mediaanne aeg on 4,0 tundi

(ravi kestus). Ravimpreparaadi ekspositsiooni täheldati kvantifitseeritavate kontsentratsioonidena seerumis 48 tunni jooksul pärast annuse pealekandmist.

Ekspositsioonide andmed uuringust MW2010 on esitatud allpool.

Mõnel patsiendil piirdusid hinnatavad väärtused ainult 4 tunniga, seega hõlmavad mõne patsiendi AUC<sub>last</sub> väärtused ainult 4-tunnist ekspositsiooni samas kui teiste patsientide puhul hinnati 48-tunnist ekspositsiooni.

Tuvastati statistiliselt oluline seos seerumi C<sub>max</sub>-i ja AUC<sub>0...4</sub> väärtuste vahel võrreldes annuse või keha kogupindala osakaaluga, mis annab alust arvata, et ekspositsiooni suurenemine sõltub annuse / ravitava piirkonna suurusest. Ravitud haava sügavus on süsteemse ekspositsiooni seisukohast ebaoluline.

### Kõigil uuringus MW2010 osalenud patsientidel hinnatud FK parameetrite\* kokkuvõte

Uuringu ID	N	T <sub>max</sub> Mediaan (vahemik) (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> / annus (ng/ml/g)	AUC <sub>0...4</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>0...4</sub> / annus (h*ng/ml/g)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> / annus (h*ng/ml/g)
MW2010	21	4,0 (0,50...12)	200±84 (Min.=30,7) (Maks.=830)	16,4±11,9	516±546	39,8±29,7	2 500±2 330	215±202

\*Väärtustest teatati vormingus „keskmine ± standardhälve“, erandiks oli T<sub>max</sub>, mille korral teatati mediaanist (min. kuni maks.).

AUC<sub>last</sub> = kõveraalline pindala kuni viimase mõõdetava ajapunktini, AUC<sub>0...4</sub> = kontsentratsiooni/aja kõveraalline pindala ajamõõtmise nullpunktist kuni 4 tunnini, C<sub>max</sub> = maksimaalne kontsentratsioon, T<sub>max</sub> = maksimaalse kontsentratsiooni kestus

### Jaotumine

Vastavalt kirjanduses avaldatud andmetele seondub plasmas ligikaudu 50% bromelaiinist inimese plasma antiproteinaaside α<sub>2</sub>-makroglobuliini ja α<sub>1</sub>-antikümotrüpsiiniga.

### Eritumine

Eritumise keskmised poolväärtusajad jäid vahemikku 12...17 tundi, mis kinnitavad vähenenud kontsentratsiooni seerumis 72 tunni pärast pealekandmist.

Enamikul patsientidest, keda hinnati, ei täheldatud 72 tunni möödumisel mõõdetavaid kontsentratsioone.

### Lapsed

Uuringu MW2012 (CIDS) farmakokineetika alamuuringus tehti farmakokineetiliste (FK) andmete esmasanalüüsid. Analüüsi ravimpreparaadi seerumikontsentratsiooni sõltuvust ajast.

FK-analüüsi jaoks võeti vereproovid 16-lt ravimpreparaati saanud patsiendilt. Kõikidele patsientidele oli ravimpreparaati peale kantud üks kord.

Kõigil 16 patsiendil, kelle FK-proovid olid olemas, leidis kinnitust ravimi süsteemse ekspositsiooni seerumis. Kontsentratsioon suurenes suhteliselt kiiresti, T<sub>max</sub>-i väärtuste mediaan jäi vahemikku 2...4 tundi, mis vastas paikse manustamise perioodile.

Süsteemse ekspositsiooni ravimile korreleerus manustatud paikse annusega.

Saadud ekspositsioonid on toodud allolevas tabelis.



## Uuringus MW2012 osalenud patsientidel mõõdetud FK-parameetrite kokkuvõte

(Vanuse- rühm aasta- tes)	N*	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /annus (ng/ml/g)	AUC <sub>0...4</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>0...4</sub> / annus (h*ng/ml/g)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>last</sub> / annus (h*ng/ml/g)
< 2 <sup>a</sup>	2	2,00	200	66,7	476	159	876	292
4...11 <sup>b</sup>	5	4,0 (2,0...4,0)	205 ± 169	32,8 ± 23,9	416 ± 259	67,9 ± 44,7	2240 ± 2220	366 ± 350
12...18 <sup>c</sup>	3	4,0 (2,0...4,0)	180 ± 114	19,2 ± 7,50	499 ± 315	53,3 ± 20,4	1560 ± 887	174 ± 67,4

\* FK põhianalüüsis kasutati kümne osaleja andmeid.

### Eritumine

Enamikul patsientidest ei täheldatud 48 tunni möödumisel ravimpreparaadi mõõdetavat kontsentratsiooni ning 72 tunni möödumisel ei leitud mõõdetavat kontsentratsiooni ühelgi patsiendil.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Käabussigade tervele nahale kantud ravimpreparaat ei põhjustanud olulist nahaärritust, kuid kahjustatud (marraskil) nahale kantud ravim põhjustas tugevat ärritust ja valu.

Kääbussead talusid ravimpreparaadi pulbrist valmistatud ühekordselt manustatud lahuse intravenoosset infusiooni hästi annustes kuni 12 mg/kg (*saavutades inimese 2,5-kordsele plasmasisaldusele vastava plasmasisalduse pärast kliiniliselt soovitatud annuse peale kandmist 15%-le kogu kehapindalast*), kuid suuremad annused olid varjamatult toksilised, põhjustades verejooku mitmetes kudedes. Kääbussead talusid korduvaid intravenoosseid süsteid annustes kuni 12 mg/kg iga kolme päeva järel hästi esimesel neljal süstimisel, kuid ülejäänud kahe süstimise järgselt ilmnedid tugevad kliinilised mürgistusnähud (nt verejooksud mitmes elundis). Neid toimeid täheldati veel ka pärast 2-nädalast taastumisperioodi.

Ravimpreparaadiga seotud toksikoloogilised leiud kääbussea noorloomadel sarnanesid täiskasvanud loomadel esinenutega. Ravimpreparaadi paikselt manustamisel (0,09 g/g) noorsigadele (2 kuu vanused) ei leitud paikseid ega süsteemseid toksikoloogilisi toimeid, kui ravimpreparaati kanti põletushaavadele inimestel kasutatavas ravimvormis, järgides kliinilist annustamisskeemi. Noorte käabussigade korduval intravenoosel süstimisel annustega 4, 8 ja 12 mg/kg iga kolme päeva järel ilmnedid pärast viiendat annust 10. päeval ravimpreparaadiga seotud muutused kõigis annuserühmades. Leiud hõlmasid konvulsioone ja naha punetust ning mõnel loomal ka vähenenud aktiivsust, hingamisraskusi ja ataksiaid.

Ravimit saanud loomadel täheldati 10. päeval tendentsi QT- ja QTc-intervalli pikenemisele. Need tulemused saadi pärast eelkirjeldatud olulisi kliinilisi tähelepanekuid.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud embrüo/loote arengu uuringutes ei ilmnenu ravimpreparaadi intravenoosel manustamisel ühtegi kaudse ega otsese toksilisuse tõendit embrüo/loote arengule. Emasloomadele manustatud annused olid siiski märkimisväärselt väiksemad kui maksimaalsed annused, millest on teatatud kliinilises kasutamises (10...500 korda väiksemad kui inimese AUC, 3-50 korda väiksemad kui inimese C<sub>max</sub>). Et emasloomad talusid ravimpreparaati halvasti, ei peeta neid uuringuid asjakohaseks riski hindamiseks inimestele. Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes ei ilmnenu ravimpreparaadil genotoksilist toimet.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Pulber

Ammooniumsulfaat

Jää-äädikhape

## Geel

Karbomeer 980  
Dinaatriumvesinikfosfaat, veevaba  
Naatriumhüdroksiid  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks ja seetõttu, et ravimi ensümaatiline aktiivsus väheneb pärast kokku segamist progressiivselt, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimit kasutada kohe pärast valmistamist (15 minuti jooksul).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Hoida püstises asendis, et geel püsiks pudelipõhjas, ja originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

2 g pulbrit II tüüpi klaasviaalis, millel on kummist (bromobutüül) punnkork ja mis on kaetud (alumiiniumist) korgiga, ning 20 g geeli pudelis (borosilikaadist, I tüüpi klaas), millel on kummist punnkork ja mis on kaetud keeratava korgiga (polüpropüleenist, pitseeritud).

Pakendi suurus: 1 pulbriviaal ja 1 geelipudel.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Teatatud on sensibiliseerumiseni viinud kutsealasest kokkupuutest bromelaiiniga. Sensibiliseerumist võib põhjustada bromelaiinipulbri sissehingamine. Bromelaiini suhtes tekkivate allergiliste reaktsioonide hulka kuuluvad anafülaktilised reaktsioonid ja muud kiiret tüüpi reaktsioonid koos selliste manifestatsioonidega nagu bronhospasm, angioödeem, urtikaaria ja limaskestast ning seedetrakti reaktsioonid. Ravimpreparaadi pulbri segamisel geeliga tuleb kinni pidada asjakohase käsitlemise nõuetest, sh kinnaste ja kaitseriietuse ning kaitseprillide ja kirurgilise maski kandmine (vt lõik 4.4). Pulbrit ei tohi sisse hingata.

Vältida tuleb juhuslikku kokkupuudet silmadega. Silmadega kokkupuutumise korral tuleb ravimiga kokku puutunud silmi loputada rohke veega vähemalt 15 minutit. Kokkupuutel nahaga tuleb ravimpreparaat veega maha loputada.

#### Geeli valmistamine (pulbri segamine geeliga)

- Pulber ja geel on steriilsed. Pulbri ja geeli segamisel tuleb kasutada aspetilisi töövõtteid.
- Pulbriga vial tuleb avada ettevaatlikult, rebides maha alumiiniumkorgi ja eemaldades kummist punnkorgi.

- Geelipudelit avades tuleb veenduda, et rõngas on pudelil pitseeritud. Kui pitseeritud rõngas on korgilt juba enne avamist eemaldatud, tuleb geelipudel ära visata ja kasutada teist, uut geelipudelit.
- Pulber kantakse seejärel vastavasse geelipudelis.
- Pulber ja geel tuleb põhjalikult segada, kuni moodustub ühtne, kergelt pruunikas kuni kergelt pruun segu. Selleks tuleb pulbrit ja geeli tavaliselt segada 1...2 minutit.
- Geel tuleb valmistada patsiendi voodi ääres.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

MediWound Germany GmbH  
 Hans-Sachs-Strasse 100  
 65428 Rüsselsheim  
 Saksamaa  
 e-mail: info@mediwound.com

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/803/001

EU/1/12/803/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. detsembril 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. august 2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

MediWound Ltd.  
42 Hayarkon St.  
81227 Yavne  
Iisrael

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56, 48155 Münster  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne igas liikmesriigis turule toomist peab müügiloa hoidja nõustuma õppeprogrammi sisu ja vormi osas riikliku pädeva asutusega. Müügiloa hoidja peab tagama, et turule toomisel saavad spetsialiseerunud põletuskeskuste kõik tervishoiutöötajad, kes hakkavad ravimpreparaati eeldatavalt kasutama ja/või määrama, vastava väljaõppe ja neile antakse õppepakett.

Müügiloa hoidja peab rakendama ravimpreparaadi kontrollitud turustamist, tagamaks, et ravim ei ole keskuses kasutamiseks kättesaadav enne, kui vähemalt üks keskuse kirurg on saanud ametliku väljaõppe selle kasutamise kohta. See on lisaks õppematerjalile, mille kõik potentsiaalsed kasutajad peavad saama.

Õppepakett peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte ja patsiendi infoleht,

- tervishoiutöötajate teabepakett.

Tervishoiutöötaja teabepakett peab olema etapiviisiline ravijuhend, mis sisaldab teavet järgmiste oluliste punktide kohta.

Enne ravimpreparaadi määramist

- Ravitava pindala piiramine 15%-le kogu kehapindalast täiskasvanutel ja lastel/noorukitel vanuses > 3 aastat ning 10%-le kogu kehapindalast lastel vanuses 0...3 aastat.
- Allergilise reaktsiooni ja ristreaktsiooni oht ning vastunäidustus patsientidele, kes on allergilised ananassi ja papaiini või ravimi eelmisel korral kasutamise suhtes.
- Südame-veresoonkonna haigustega patsientide suurenenud suremusoht.

Enne ravimpreparaadi peale kandmist

- Valuvastase ravimi kasutamise vajadus.
- Haava puhastamise ja ettevalmistamise vajadus enne ravi alustamist:
  - antibakteriaalse lahusega immutatud haavasideme peale kandmine kaheks tunniks enne ravimpreparaadi peale kandmist;
  - ümbritsevate nahapiirkondade kaitsmine.
- Ravimpreparaadi ettevalmistamise viis ja kandmine haavapiirkonnale.

Pärast ravimi peale kandmist

- Ravimpreparaadi ja lahustunud põletusraia eemaldamine.
- Haava hindamine ja hoiatamine mis tahes kordusravi suhtes.
- Haava käsitlemine pärast ravi selle ravimpreparaadiga:
  - antibakteriaalse lahusega immutatud haavasideme peale kandmine kaheks tunniks,
  - siiriku kasutuselevõtt niipea kui võimalik pärast kahjustatud naha eemaldamist.
- Fakt, et ravimpreparaat võib põhjustada allergilist reaktsiooni, suuremat kalduvust verejooksudele ja rasket paikset ärritust ja et patsiente tuleb jälgida nende seisundite märkide või sümptomite suhtes.
- Fakt, et patsiente tuleb jälgida haava ja süsteemsete nakkuste märkide ning sümptomite suhtes.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **VÄLISPAKEND**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NexoBrid 2 g geeli pulber ja geel  
bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraat

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks vial sisaldab 2 g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraati, mis pärast kokku segamist vastab 0,09 g/g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraadile (ehk 2 g/22 g geelis).

#### **3. ABIAINED**

Pulbri abiained: jää-äädikhape, ammooniumsulfaat.  
Geeli abiained: karbomeer 980, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Geeli pulber ja geel.

Üks vial 2 g pulbriga  
Üks pudel 20 g geeliga

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Pulber ja geel segada enne manustamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kutaanne.

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult. Hoida püstises asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/803/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**NexoBrid'i pulber (viaal)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NexoBrid 2 g geeli pulber  
bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraat

### **2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 2 g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraati, mis pärast kokku segamist vastab 0,09 g/g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraadile (ehk 2 g/22 g geelis).

### **3. ABIAINED**

Abiained: jää-äädikhape, ammooniumsulfaat.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Geeli pulber  
2 g

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Pulber ja geel segada enne manustamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kutaanne.

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

### **8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/803/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Geel NexoBrid'i pulbri jaoks

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NexoBrid 2 g geel

### **2. TOIMEAINE SISALDUS**

Bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsioon: 0,09 g/g (ehk 2 g/22 g geelis) pärast kokku segamist.

### **3. ABIAINED**

Abiained: karbomeer 980, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Geel  
20 g

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Pulber ja geel segada enne manustamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kutaanne.

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

### **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult. Hoida püstises asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/803/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NexoBrid 5 g geeli pulber ja geel  
bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraat

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 5 g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraati, mis pärast kokku segamist vastab 0,09 g/g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraadile (ehk 5 g/55 g geelis).

#### 3. ABIAINED

Pulbri abiained: jää-äädikhape, ammooniumsulfaat.  
Geeli abiained: karbomeer 980, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Geeli pulber ja geel.

Üks vial 5 g pulbriga  
Üks pudel 50 g geeliga

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Pulber ja geel segada enne manustamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kutaanne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult. Hoida püstises asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/803/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

NexoBrid'i pulber (viaal)

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NexoBrid 5 g geeli pulber  
bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraat

### **2. TOIMEAINE SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 5 g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraati, mis pärast kokku segamist vastab 0,09 g/g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraadile (ehk 5 g/55 g geelis).

### **3. ABIAINED**

Abiained: jää-äädikhape, ammooniumsulfaat.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Geeli pulber  
5 g

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Pulber ja geel segada enne peale kandmist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kutaanne.

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

### **8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/803/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Geel NexoBrid'i pulbri jaoks

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NexoBrid 5 g geel

### **2. TOIMEAINE SISALDUS**

Bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsioon: 0,09 g/g (ehk 5 g/55 g geelis) pärast kokku segamist.

### **3. ABIAINED**

Abiained: karbomeer 980, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Geel  
50 g

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Pulber ja geel segada enne manustamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kutaanne.

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

### **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult. Hoida püstises asendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/803/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **NexoBrid 2 g geeli pulber ja geel** bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsioon

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on NexoBrid ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NexoBrid'i kasutamist
3. Kuidas NexoBrid'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NexoBrid'i säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on NexoBrid ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on NexoBrid**

NexoBrid sisaldab ensüümide segu, mida nimetatakse „bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsiooniks“, mis on toodetud ananassi taime varreosa ekstraktist.

##### **Milleks NexoBrid'i kasutatakse**

NexoBrid'i kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel põlenud koe eemaldamiseks naha sügavalt või osaliselt nahakihte hõlmavalt sügavalt põletushaavadelt.

NexoBrid'i kasutamine võib vähendada põlenud koe kirurgilise eemaldamise ja/või naha siirdamise vajadust või ulatust.

#### **2. Mida on vaja teada enne NexoBrid'i kasutamist**

##### **NexoBrid'i ei tohi kasutada:**

- kui te olete / teie laps on allergiline bromelaiini suhtes;
- kui te olete / teie laps on allergiline ananassi suhtes;
- kui te olete / teie laps on allergiline papaia/papaiini suhtes;
- kui te olete / teie laps on pulbri või geeli mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne NexoBrid'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil või teie lapsel on südamehaigus;
- teil või teie lapsel on suhkurtõbi;
- teil või teie lapsel on äge peptiline maohaavand;
- teil või teie lapsel on veresoontehaigus (veresoonte ummistusega);
- teil või teie lapsel on laienenud veenid põletuspiirkonna lähedal;
- teil või teie lapsel on implantaadid, tehisrütmur või veresoonte šunt;
- teil või teie lapsel on probleeme veritsusega või te võtate / ta võtab verevedeldajaid;
- teie või teie lapse haav(ad) puutus(id) kokku kemikaalide või muude ohtlike ainetega;
- teil või teie lapsel on kopsuhaigus;
- kui sissehingatud suits on teie või teie lapse kopsu kahjustanud või võib olla seda kahjustanud;

- teil või teie lapsel esineb allergia, lateksi, mesilase nõelamise või oliivipuu õietolmu suhtes. Sellisel juhul võib NexoBrid teil või teie lapsel põhjustada allergilisi reaktsioone. Allergilised reaktsioonid võivad põhjustada näiteks hingamisraskusi, nahaturset, nõgestõbe, muid nahareaktsioone, naha punetust, madalat vererõhku, kiiret südamerütmi ja ebamugavustunnet kõhus või selliste toimete kombinatsiooni. Kui te märkate / teie laps märkab ükskõik millist nimetatud märki või sümptomit, pöörduge kohe oma arsti või hooldaja poole. Allergilised reaktsioonid võivad olla rasked ja vajada meditsiinilist ravi. Kokkupuutel nahaga loputage NexoBrid veega maha. See vähendab NexoBrid'i põhjustatud allergilise reaktsiooni tekkimise tõenäosust.

NexoBrid'i kasutamine põlenud koe eemaldamiseks võib põhjustada palavikku, haavapõletikku või haavanakkust ja võimalikku üldist infektsiooni. Teid või teie last võidakse korrapäraselt kontrollida nende seisundite suhtes ning teile/talle võidakse anda ravimeid nakkuste ennetamiseks või raviks.

NexoBrid võib vähendada verehüüvete tekkimise võimet veres, mis suurendab verejooksuohu. NexoBrid'i tuleb kasutada ettevaatusega, kui te kasutate / teie laps kasutab ravimeid, mis vähendavad vere hüübimisvõimet (nn verevedeldajad) või kui teil / teie lapsel on üldine soodumus verejooksudele, maohaavandile, veremürgitusele või teistele seisunditele, mis võivad põhjustada veritsemist. Pärast NexoBrid'iga ravi võib arst kontrollida verekoagulatsiooni taset.

Vältida tuleb NexoBrid'i otsekokkupuudet silmadega. Kui NexoBrid satub silma, peske silmi rohke veega vähemalt 15 minuti vältel.

Haava paranemise probleemide ennetamiseks kaetakse ravitud põletushaav ajutise või püsiva nahaasendajaga või haavasidemega niipea kui võimalik.

NexoBrid'i ei tohi kasutada kemikaalidest põhjustatud põletushaavadel, elektrist põhjustatud põletushaavadel, labajala põletushaavadel suhkurtõvega patsientidel ja oklusiivse veresoonte haigusega patsientidel, saastunud haavadel ja haavadel, kus NexoBrid võib kokku puutuda võõrmaterjalidega (nt implantaadid, tehiserütmurid ja šundid) või suurte veresoontega, silmadega või teiste oluliste kehaosadega. Veritsusriski ennetamiseks tuleb NexoBrid'i varikoosete veenide (laienenud väändunud veenid) piirkonnas kasutada ettevaatlikult.

### **Muud ravimid ja NexoBrid**

Teatage oma arstile, kui te võtate / teie laps võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst peab on ettevaatlik ja tähelepanelik vere vähenenud koagulatsiooni või veritsemise märkide suhtes, kui määrab teisi ravimeid, mis mõjutavad vere koagulatsiooni, sest NexoBrid võib vere koagulatsioonivõimet vähendada.

NexoBrid võib:

- tugevdada teatud ravimite toimet, mida inaktiveerib maksaensüüm CYP2C8 ja CYP2C9. Seda seetõttu, et NexoBrid võib imenduda põletushaavast vereringesse. Sellised ravimid on näiteks:
  - amiodaroon (kasutatakse teatud liiki ebakorrapärase südamerütmi raviks);
  - amodiakiin ja klorokviin (kasutatakse malaaria ja mõnede põletikuvormide raviks);
  - fluvastatiin (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks);
  - pioglitason, repagliniid, tolbutamiid ja glipisiid (kasutatakse suhkurtõve raviks);
  - paklitaksel (kasutatakse vähiraviks);
  - torasemiid (kasutatakse uriinivoolu suurendamiseks);
  - ibuprofeen (kasutatakse palaviku-, valu ja mõnede põletikuvormide raviks);
  - losartaan (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
  - tselekoksiib (kasutatakse mõnede põletikuvormide raviks);
  - varfariin (kasutatakse vere koaguleerumise vähendamiseks) ja
  - fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks).
- intensiivistada teie või teie lapse ravivastust vähiravimitele fluorouratsiil ja vinkristiin;

- põhjustada soovimatut vererõhu alanemist, kui teid või teie last ravitakse AKE-inhibiitoriteks kutsutavate ravimitega, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja teiste seisundite raviks;
- suurendada unisust, kui seda kasutatakse samaaegselt koos ravimitega, mis võivad tekitada unisust. Sellised ravimid on näiteks unerohud, nii-öelda rahustid, mõned valuvaigistavad ravimid ja antidepressandid;
- haavakohas kasutatav hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid võib ravimpreparaadi efektiivsust vähendada.

Kui te ei ole kindel, kas te võtate / teie laps võtab mis tahes ülalnimetatud ravimit, pidage enne NexoBrid'i kasutamist nõu oma arstiga.

### **Rasedus ja imetamine**

NexoBrid'i ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Ettevaatusabinõuna ei tohi te imetada last vähemalt 4 päeva pärast NexoBrid'i kasutamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **3. Kuidas NexoBrid'i kasutada**

NexoBrid on ette nähtud kasutamiseks ainult põletushaigla spetsialistidele. Ravimi valmistab vahetult enne kasutamist ette ja kannab peale arst või teine tervishoiutöötaja.

2 g NexoBrid'i pulbrit ja 20 g geeli sisaldav segu kantakse põletushaavale, mille pindala moodustab 1% täiskasvanud patsiendi keha kogupindalast, geelikihi paksusega 1,5...3 mm.

See tuleb peale jätta 4 tunniks ja siis eemaldada. Teine ja järgnev peale kandmine ei ole soovitatav.

- Täiskasvanutel ja lastel vanuses 4...18 aastat ei tohi NexoBrid'i kasutada rohkem kui 15%-l keha kogupindalast.
- Lastel vanuses 0...3 aastat ei tohi ravimit kasutada rohkem kui 10%-l keha kogupindalast.

NexoBrid'i geeli valmistamise juhised on antud selle infolehe lõpus meditsiini- või tervishoiutöötajatele ettenähtud jaotises.

Enne põletushaavale kandmist tuleb NexoBrid'i pulber segada geeliga. Segu tuleb ära kasutada 15 minuti jooksul pärast kokku segamist.

- NexoBrid kantakse puhtale, villideta ja niiskele haavapinnale.
- Muud ravimid (nt hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid) eemaldatakse enne NexoBrid'i kasutamist haava piirkonnast.
- Enne NexoBrid'i kasutamist pannakse haavale 2 tunniks peale antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside.
- Teile või teie lapsele antakse vähemalt 15 minutit enne NexoBrid'i peale kandmist ja eemaldamist asjakohast ravimit, mis ennetab ja vaigistab valu.
- Pärast NexoBrid'i ja surnud koe eemaldamist haavalt pannakse antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside peale veel 2 tunniks.
- Pulbrit sisaldav viaal, geelipudel ja valmis segatud geel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

### **Kui NexoBrid'i kasutati liiga palju**

Kui põletushaavale sai kantud liiga palju NexoBrid'i geeli, võib üleliigse geeli ära pühkida.



Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

NexoBrid'i suhtes võivad tekkida allergilised reaktsioonid ja need võivad põhjustada näiteks hingamisraskusi, nahaturset, nõgestõbe, naha punetust, madalat vererõhku, kiiret südamerütmi ja iiveldust/oksendamist/kõhukrampe või selliste toimete kombinatsiooni. Kui te märkate / teie laps märkab ükskõik millist nimetatud sümptomit või märki, pöörduge kohe oma arsti või hooldaja poole.

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st)

- Palavik.

**Sage** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st)

- Valu põletushaava ravipiirkonnas (isegi siis, kui kasutatakse põlenud koe eemaldamisest põhjustatud valu ennetavaid või vähendavaid ravimeid).
- Põletushaava nakkus, sealhulgas haavaümbruse naha infektsioon (tselluliit).
- Haavatusistused, sh haava sügavnemine, haava avanemine, haavade ära kuivamine ja pragunemine ning nahasiirikute korralikult paranemise ebaõnnestumine.
- Lööve või punetus põletushaava ümbruses.
- Mittetõsised allergilised reaktsioonid, nagu nahalööve.
- Kiired südamelöögid.
- Sügelus põletushaava ümbruses. Haavaümbruse sügelus on põletushaava normaalses paranemisprotsessis väga sageli esinev näht.

#### **Aeg-ajalt**

Verevalumid haava ümbruses.

**Teadmata** esinemissagedus (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Tõsised allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia.

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas NexoBrid'i säilitatakse

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage NexoBrid'i pärast kõlblikusaega, mis on märgitud viaali, pudeli ja karbi sildil pärast lühendit Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

NexoBrid'i tuleb hoida püstises asendis, et geel püsiks pudelipõhjas, ja originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

NexoBrid'i tuleb kasutada 15 minuti jooksul pärast pulbri geeliga kokku segamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida NexoBrid sisaldab**

- Toimeaine (viaalis sisalduv pulber) on bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsioon: üks viaal sisaldab 2 g, mis pärast kokku segamist vastab 0,09 g/g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsioonile.
- Teised koostisosad on:
  - o pulbris: ammooniumsulfaat ja jää-äädikhape
  - o ning geelis karbomeer 980, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumhüdrosiid ja süstevesi.

### **Kuidas NexoBrid välja näeb ja pakendi sisu**

Ravimipreparaat on saadaval geeli pulbri ja geelina (pulber viaalis (2 g) ning geelina pudelis (20 g)), pakendi suurus: 1 (pakend sisaldab ühte pulbriviaali ja ühte geelipudelit).

Pulber on valkjaskuni helepruun ning geel on selge ja värvitu.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

### **Müügiloa hoidja**

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

### **Tootja**

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56, 48155 Münster  
Saksamaa

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

### Valmistamine ja manustamine

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks ja seetõttu, et ravimi ensümaatiline aktiivsus väheneb pärast kokku segamist progressiivselt, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimit kasutada kohe pärast valmistamist (15 minuti jooksul).

NexoBrid tuleb kanda puhtale, keratiinivabale (villid eemaldatud) ja niiskele haavapinnale.

Haavakohal paiksest kasutatavad ravimid (nt hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid) tuleb enne NexoBrid'i kasutamist eemaldada ja haav tuleb puhastada.

### *Patsiendi ja haavapinna ettevalmistamine*

- Täiskasvanutel ja lastel vanuses 4...18 aastat võib Nexobrid'iga ravida haava, mille kogupindala ei ole suurem kui 15% keha kogupindalast, ning lastel vanuses 0...3 aastat võib ravida haava, mille kogupindala ei ole suurem kui 10% keha kogupindalast.
- Surnud naha ensümaatiline eemaldamine on valulik protseduur, mis nõuab piisavat analgeesiat ja/või anesteesiast.
- Suure haavasideme vahetamisel tuleb kasutada tavapärasest valuvastast ravi, mida tuleb alustada vähemalt 15 minutit enne NexoBrid'i peale kandmist.
- Haav tuleb korralikult puhastada ja haavapiirkonnalt pindmine keratiinikiht ehk villid eemaldada, sest keratiin takistab põletusraia otsekokkupuudet NexoBrid'iga ega lase NexoBrid'il põletusraiga eemaldada.
- Haavale tuleb 2 tunniks asetada antibakteriaalse lahusega immutatud haavasideme.
- Enne NexoBrid'i kasutamist tuleb haavalt eemaldada kõik paikset kasutatud antibakteriaalsed ravimid. Haavale jäävad antibakteriaalsed ravimid nõrgendavad NexoBrid'i toimet selle efektiivsust vähendades.
- Ala, millelt te soovite põletusraiga eemaldada, tuleb ümbritseda steriilse parafiinisalvi liimpiirdega, asetades selle ravialast paar sentimeetrit väljapoole (kasutades dosaatorit). Parafiinikiht ei tohi ravitava alaga kokku puutuda, et vältida põletusraia kinni katmist, takistades seeläbi põletusraia otsekokkupuudet NexoBrid'iga.  
Marraskil naha võimaliku ärritamise vältimiseks soovimatu kokkupuute tõttu NexoBrid'iga ja võimaliku verejooksu vältimiseks haavast tuleb akuutsed haava alad, näiteks rebendid või eskartoomia löiked, kaitsta steriilse rasvase salvi kihiga või rasvase sidemega (näiteks vaseliinide).  
Veeniseina erosiooni ja veritsuse tekke riski ennetamiseks tuleb ravimi kasutamisel varikoosete veenide piirkonnas olla ettevaatlik.
- Põletushaavale tuleb piserdada steriilset isotoonilist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust. Haav tuleb ravimi peale kandmise protseduuri ajal hoida niiske.

### *NexoBrid'i geeli valmistamine (pulbri segamine geeliga)*

- NexoBrid'i pulber ja geel on steriilsed. NexoBrid'i pulbri ja geeli segamisel tuleb kasutada aspetilisi töövõtteid. Pulbrit ei tohi sisse hingata. Kinnaste ja kaitseriietuse ning kaitseprillide ja kirurgilise maski kandmine on kohustuslik.
- NexoBrid'i pulbriga viaal tuleb avada ettevaatlikult, rebides maha alumiiniumkorgi ja eemaldades kummist punnkorgi.
- Geelipudelit avades tuleb veenduda, et rõngas on pudelil pitseeritud. Kui pitseeritud rõngas on korgilt juba enne avamist eemaldatud, tuleb geelipudel ära visata ja kasutada teist, uut geelipudelit.
- NexoBrid'i pulber kantakse seejärel vastavasse geelipudelis.
- NexoBrid'i pulber ja geel tuleb põhjalikult segada, kuni moodustub ühtne, kergelt pruunikas kuni kergelt pruun segu. Selleks tuleb NexoBrid'i pulbrit ja geeli tavaliselt segada 1...2 minutit.
- NexoBrid'i geel tuleb valmistada patsiendi voodi ääres.

### *NexoBrid'i peale kandmine*

- Niisutage ravitavat piirkonda, piserdades steriilset soolalahust rasvase salvi liimpiirdega piirnevale alale.
- NexoBrid tuleb põletushaavale 1,5...3 millimeetri paksuselt paikset peale kanda 15 minuti jooksul pärast kokku segamist.
- Seejärel tuleb haav katta steriilse umbse kile-haavasidemega, mis kleepub steriilsele liimpiirdematerjalile, mis on peale kantud ülalnimetatud juhiste kohaselt (vt „Patsiendi ja haavapinna ettevalmistamine“). NexoBrid'i geel peab katma kogu umbse haavasideme ja erilist tähelepanu tuleb pöörata sellele, et umbse haavasideme alla ei jää õhku. Umbse haavasideme õrn vajutamine liimpiirdega kokkupuute kohas tagab umbse kile ja piirde kokkukleepumise ning ravitava ala täieliku kaetuse NexoBrid'iga.
- Haavasidemega haav tuleb katta lahtise paksu koheva haavasidemega, mida hoiab kohal bandaaž.

- Haavaside peab peale jääma 4 tunniks.

#### *NexoBrid'i eemaldamine*

- NexoBrid'i eemaldamine on valulik protseduur, mis nõuab piisavat analgeesiat ja/või anesteesiat. Ennetavaid valuvastaseid ravimeid tuleb manustada vähemalt 15 minutit enne NexoBrid'i peale kandmist.
- Pärast 4-tunnist ravi NexoBrid'iga tuleb umbne haavaside eemaldada aseptiliste võtetega.
- Eemaldada tuleb liimpiire, kasutades steriilset nüriotsalist vahendit (nt keele spaatlit).
- Haavalt tuleb eemaldada lahustunud põletusraid, pühkides selle ära steriilse nüriotsalise vahendiga.
- Haava tuleb esmalt pühkida suure steriilse kuiva marlitüki või salvrätiga, seejärel steriilse isotoonilise naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega immutatud marlitüki või salvrätiga. Ravitud ala tuleb hõõruda, kuni selle pind muutub roosakaks ja on kaetud veritsevate punktide või valgete koelakudega. Hõõrumine ei eemalda kleepunud lahustumata põletusraiga piirkondadelt, mis on jätkuvalt põletusraiga kaetud.
- Haavale tuleb veel 2 tunniks asetada antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside.

#### *Haava hooldamine pärast surnud naha eemaldamist*

- Surnud nahast puhastatud ala tuleb kohe katta ajutise või püsiva nahaasendajaga või haavasidemega, et vältida kuivamist ja/või pseudokärna ja/või nakkuse tekkimist.
- Enne püsiva nahakatte või ajutise nahaasendaja peale kandmist äsja ensümaatilisel surnud nahast puhastatud alale tuleb ala leotada märja haavasidemega kuni sideme kuivaks muutumiseni.
- Enne siirikute või peamise haavasideme kasutamist tuleb surnud nahast puhastatud ala puhastada ja värskendada, nt harjamine või kraapimine, et võimaldada haavasideme kleepumist.
- Kõiki nahakihte hõlmavad ja sügavad põletushaavad tuleb pärast NexoBrid'i abil surnud naha eemaldamist omasiirikuga katta niipea kui võimalik. Hoolikalt tuleb kaaluda ka püsivate nahakatete (nt omasiirikud) kandmist sügavatele osaliselt nahakihte hõlmavatele haavadele lühikest aega pärast NexoBrid'i abil surnud naha eemaldamist.

#### Soovitused ohutuks käsitsemiseks

Iga NexoBrid'i viaali, geeli või manustamiskõlblikuks muudetud geeli tohib kasutada ainult ühe patsiendi jaoks.

Teatud on sensibiliseerumiseni viinud kutsealasest kokkupuutest bromelaiiniga. Sensibiliseerumist võib põhjustada bromelaiinipulbri sissehingamine. Bromelaiini suhtes tekkivate allergiliste reaktsioonide hulka kuuluvad anafülaktilised reaktsioonid ja muud kiiret tüüpi reaktsioonid koos selliste manifestatsioonidega nagu bronhospasm, angioödem, urtikaaria ja limaskestast ning seedetrakti reaktsioonid. NexoBrid'i pulbri segamisel geeliga tuleb kinni pidada asjakohase käsitsemise nõuetest, sh kinnaste ja kaitseriietuse ning kaitseprillide ja kirurgilise maski kandmine. Pulbrit ei tohi sisse hingata.

Vältida juhuslikku kokkupuudet silmadega. Silmadega kokkupuutumise korral loputage ravimiga kokku puutunud silmi rohke veega vähemalt 15 minutit. Kokkupuutel nahaga loputage NexoBrid veega maha.

#### Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **NexoBrid 5 g geeli pulber ja geel**

Bbromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraat

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on NexoBrid ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NexoBrid'i kasutamist
3. Kuidas NexoBrid'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NexoBrid'i säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on NexoBrid ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on NexoBrid**

NexoBrid sisaldab ensüümide segu, mida nimetatakse „bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentraadiks“, mis on toodetud ekstraktist ananassi taime varreosast.

##### **Milleks NexoBrid'i kasutatakse**

NexoBrid'i kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel põlenud koe eemaldamiseks naha sügavalt või osaliselt nahakihte hõlmavalt sügavalt põletushaavadelt.

NexoBrid'i kasutamine võib vähendada põlenud koe kirurgilise eemaldamise ja/või naha siirdamise vajadust või ulatust.

#### **2. Mida on vaja teada enne NexoBrid'i kasutamist**

##### **NexoBrid'i ei tohi kasutada:**

- kui te olete / teie laps on allergiline bromelaiini suhtes;
- kui te olete / teie laps on allergiline ananassi suhtes;
- kui te olete / teie laps on allergiline papaia/papaiini suhtes;
- kui te olete / teie laps on pulbri või geeli mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne NexoBrid'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil või teie lapsel on südamehaigus;
- teil või teie lapsel on suhkurtõbi;
- teil või teie lapsel on äge peptiline maohaavand;
- teil või teie lapsel on veresoontehaigus (veresoonte ummistusega);
- teil või teie lapsel on laienenud veenid põletuspiirkonna lähedal;
- teil või teie lapsel on implantaadid, tehisrütmur või veresoonte šunt;
- teil või teie lapsel on probleeme veritsusega või te võtate / ta võtab verevedeldajaid;
- teie või teie lapse haav(ad) puutus(id) kokku kemikaalide või muude ohtlike ainetega;
- teil või teie lapsel on kopsuhaigus;
- kui sissehingatud suits on teie või teie lapse kopsu kahjustanud või võib olla seda kahjustanud;
- teil või teie lapsel esineb allergia, lateksi, mesilase nõelamise või oliivipuu õietolmu suhtes. Sellisel juhul võib NexoBrid teil või teie lapsel põhjustada allergilisi reaktsioone.

Allergilised reaktsioonid võivad põhjustada näiteks hingamisraskusi, nahaturset, nõgestõbe, muid nahareaktsioone, naha punetust, madalat vererõhku, kiiret südamerütmi ja ebamugavustunnet kõhus või selliste toimete kombinatsiooni. Kui te märkate / teie laps märkab ükskõik millist nimetatud märki või sümptomit, pöörduge kohe oma arsti või hooldaja poole.

Allergilised reaktsioonid võivad olla rasked ja vajada meditsiinilist ravi.

Kokkupuutel nahaga loputage NexoBrid veega maha. See vähendab NexoBrid'i põhjustatud allergilise reaktsiooni tekkimise tõenäosust.

NexoBrid'i kasutamine põlenud koe eemaldamiseks võib põhjustada palavikku, haavapõletikku või haavanakkust ja võimalikku üldist infektsiooni. Teid või teie last võidakse korrapäraselt kontrollida nende seisundite suhtes ning teile/talle võidakse anda ravimeid nakkuste ennetamiseks või raviks.

NexoBrid võib vähendada verehüüvete tekkimise võimet veres, mis suurendab verejooksuohu. NexoBrid'i tuleb kasutada ettevaatusega, kui te kasutate / teie laps kasutab ravimeid, mis vähendavad vere hüübimisvõimet (nn verevedeldajad) või kui teil / teie lapsel on üldine soodumus verejooksudele, maohaavandile, veremürgitusele või teistele seisunditele, mis võivad põhjustada veritsemist. Pärast NexoBrid'iga ravi võib arst kontrollida verekoagulatsiooni taset.

Vältida tuleb NexoBrid'i otsekokkupuudet silmadega. Kui NexoBrid satub silma, peske silmi rohke veega vähemalt 15 minuti vältel.

Haava paranemise probleemide ennetamiseks kaetakse ravitud põletushaav ajutise või püsiva nahaasendajaga või haavasidemega niipea kui võimalik.

NexoBrid'i ei tohi kasutada kemikaalidest põhjustatud põletushaavadel, elektrist põhjustatud põletushaavadel, labajala põletushaavadel suhkurtõvega patsientidel ja oklusiiivse veresoonte haigusega patsientidel, saastunud haavadel ja haavadel, kus NexoBrid võib kokku puutuda võõrmaterjalidega (nt implantaadid, tehiserütmurid ja šundid) või suurte veresoontega, silmadega või teiste oluliste kehaosadega. Veritsusrisiki ennetamiseks tuleb NexoBrid'i varikoosete veenide (laienenud väändunud veenid) piirkonnas kasutada ettevaatlikult.

### **Muud ravimid ja NexoBrid**

Teatage oma arstile, kui te võtate / teie laps võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst peab on ettevaatlik ja tähelepanelik vere vähenenud koagulatsiooni või veritsemise märkide suhtes, kui määrab teisi ravimeid, mis mõjutavad vere koagulatsiooni, sest NexoBrid võib vere koagulatsioonivõimet vähendada.

NexoBrid võib:

- tugevdada teatud ravimite toimet, mida inaktiveerib maksaensüüm CYP2C8 ja CYP2C9. Seda seetõttu, et NexoBrid võib imenduda põletushaavast vereringesse. Sellised ravimid on näiteks:
  - amiodaroon (kasutatakse teatud liiki ebakorrapärase südamerütmi raviks);
  - amodiakiin ja klorokviin (kasutatakse malaaria ja mõnede põletikuvormide raviks);
  - fluvastatiin (kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks);
  - pioglitason, repagliniid, tolbutamiid ja glipisiid (kasutatakse suhkurtõve raviks);
  - paklitakseel (kasutatakse vähiraviks);
  - torasemiid (kasutatakse uriinivoolu suurendamiseks);
  - ibuprofeen (kasutatakse palaviku-, valu ja mõnede põletikuvormide raviks);
  - losartaan (kasutatakse kõrge vererõhu raviks);
  - tselekoksiib (kasutatakse mõnede põletikuvormide raviks);
  - varfariin (kasutatakse vere koaguleerumise vähendamiseks) ja
  - fenütoiin (kasutatakse epilepsiaraviks).
- intensiivistada teie või teie lapse ravivastust vähiravimitele fluorouratsiil ja vinkristiin;
- põhjustada soovimatut vererõhu alanemist, kui teid või teie last ravitakse AKE-inhibiitoriteks kutsutavate ravimitega, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja teiste seisundite raviks;

- suurendada unisust, kui seda kasutatakse samaaegselt koos ravimitega, mis võivad tekitada unisust. Sellised ravimid on näiteks unerohud, nii-öelda rahustid, mõned valuvaigistavad ravimid ja antidepressandid;
- haavakohas kasutatav hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid võib ravimpreparaadi efektiivsust vähendada.

Kui te ei ole kindel, kas te võtate / teie laps võtab mis tahes ülalnimetatud ravimit, pidage enne NexoBrid'i kasutamist nõu oma arstiga.

### **Rasedus ja imetamine**

NexoBrid'i ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Ettevaatusabinõuna ei tohi te imetada last vähemalt 4 päeva pärast NexoBrid'i kasutamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **3. Kuidas NexoBrid'i kasutada**

NexoBrid on ette nähtud kasutamiseks ainult põletushaigla spetsialistidele. Ravimi valmistab vahetult enne kasutamist ette ja kannab peale arst või teine tervishoiutöötaja.

5 g NexoBrid'i pulbrit ja 50 g geeli sisaldav segu kantakse põletushaavale, mille pindala moodustab 2,5% täiskasvanud patsiendi keha kogupindalast, geelikihi paksusega 1,5...3 mm.

See tuleb peale jätta 4 tunniks ja siis eemaldada. Teine ja järgnev peale kandmine ei ole soovitatav.

- Täiskasvanutel ja lastel vanuses 4...18 aastat ei tohi NexoBrid'i kasutada rohkem kui 15%-l keha kogupindalast.
- Lastel vanuses 0...3 aastat ei tohi ravimit kasutada rohkem kui 10%-l keha kogupindalast.

NexoBrid'i geeli valmistamise juhised on antud selle infolehe lõpus meditsiini- või tervishoiutöötajatele ettenähtud jaotises.

Enne põletushaavale kandmist tuleb NexoBrid'i pulber segada geeliga. Segu tuleb ära kasutada 15 minuti jooksul pärast kokku segamist.

- NexoBrid kantakse puhtale, villideta ja niiskele haavapinnale.
- Muud ravimid (nt hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid) eemaldatakse enne NexoBrid'i kasutamist haava piirkonnast.
- Enne NexoBrid'i kasutamist pannakse haavale 2 tunniks peale antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside.
- Teile või teie lapsele antakse vähemalt 15 minutit enne NexoBrid'i peale kandmist ja eemaldamist asjakohast ravimit, mis ennetab ja vaigistab valu.
- Pärast NexoBrid'i ja surnud koe eemaldamist haavalt pannakse antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside peale veel 2 tunniks.
- Pulbrit sisaldav viaal, geelipudel ja valmis segatud geel on ainult ühekordseks.

### **Kui NexoBrid'i kasutati liiga palju**

Kui põletushaavale sai kantud liiga palju NexoBrid'i geeli, võib üleliigse geeli ära pühkida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

NexoBrid'i suhtes võivad tekkida allergilised reaktsioonid ja need võivad põhjustada näiteks hingamisraskusi, nahaturset, nõgestõbe, naha punetust, madalat vererõhku, kiiret südamerütmi ja iiveldust/oksendamist/kõhukrampe või selliste toimete kombinatsiooni. Kui te märkate / teie laps märkab ükskõik millist nimetatud sümptomit või märki, pöörduge kohe oma arsti või hooldaja poole.

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st)

- Palavik.

**Sage** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st)

- Valu põletushaava ravipiirkonnas (isegi siis, kui kasutatakse põlenud koe eemaldamisest põhjustatud valu ennetavaid või vähendavaid ravimeid).
- Põletushaava nakkus, sealhulgas haavaümbruse naha infektsioon (tselluliit).
- Haavatüsistused, sh haava sügavnemine, haava avanemine, haavade ära kuivamine ja pragunemine ning nahasiirikute korralikult paranemise ebaõnnestumine.
- Lööve või punetus põletushaava ümbruses.
- Mittetõsised allergilised reaktsioonid, nagu nahalööve.
- Kiired südamelöögid.
- Sügelus põletushaava ümbruses. Haavaümbruse sügelus on põletushaava normaalses paranemisprotsessis väga sageli esinev näht.

**Aeg-ajalt**

- Verevalumid haava ümbruses.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Tõsised allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia.

#### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas NexoBrid'i säilitatakse

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage NexoBrid'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali, pudeli ja karbi sildil pärast lühendit Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2 °C...8 °C).

NexoBrid'i tuleb hoida püstises asendis, et geel püsiks pudelipõhjas, ja originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

NexoBrid'i tuleb kasutada 15 minuti jooksul pärast pulbri geeliga kokku segamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida NexoBrid sisaldab

- Toimeaine (viaalis sisalduv pulber) on bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsioon: üks viaal sisaldab 5 g, mis pärast kokku segamist vastab 0,09 g/g bromelaiinis rikastatud proteolüütiliste ensüümide kontsentratsioonile.
  - o Teised koostisosad on: pulbris ammooniumsulfaat ja jää-äädikhape
  - o ning geelis karbomeer 980, veevaba dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumhüdrokksiid ja süstevesi.

### Kuidas NexoBrid välja näeb ja pakendi sisu

NexoBrid on saadaval geeli pulbri ja geelina (pulber viaalis (5 g) ning geelina pudelis (50 g)), pakendi suurus: 1 (pakend sisaldab ühte pulbriviaali ja ühte geelipudelit).

Pulber on valkjaskuni helepruun ning geel on selge ja värvitu.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

### Müügiloa hoidja

MediWound Germany GmbH  
Hans-Sachs-Strasse 100  
65428 Rüsselsheim  
Saksamaa  
e-mail: info@mediwound.com

### Tootja

Diapharm GmbH & Co. KG  
Am Mittelhafen 56, 48155 Münster  
Saksamaa

**Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> <{kuu AAAA}>.**

### Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

### Valmistamine ja manustamine

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks ja seetõttu, et ravimi ensümaatiline aktiivsus väheneb pärast kokku segamist progressiivselt, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimit kasutada kohe pärast valmistamist (15 minuti jooksul).

NexoBrid tuleb kanda puhtale, keratiinivabale (villid eemaldatud) ja niiskele haavapinnale.

Haavakohal paiksel kasutatavad ravimid (nt hõbesulfadiasiin või povidoonjodiid) tuleb enne NexoBrid'i kasutamist eemaldada ja haav tuleb puhastada.

### *Patsiendi ja haavapinna ettevalmistamine*

- Täiskasvanutel ja lastel vanuses 4...18 aastat võib Nexobrid'iga ravida haava, mille kogupindala ei ole suurem kui 15% keha kogupindalast, ning lastel vanuses 0...3 aastat võib ravida haava, mille kogupindala ei ole suurem kui 10% keha kogupindalast.

- Surnud naha ensümaatilise eemaldamine on valulik protseduur, mis nõuab piisavat analgeesiat ja/või anesteesiat.
- Suure haavasideme vahetamisel tuleb kasutada tavapärasest valuvastast ravi, mida tuleb alustada vähemalt 15 minutit enne NexoBrid'i peale kandmist.
- Haav tuleb korralikult puhastada ja haavapiirkonnalt pindmine keratiinikiht ehk villid eemaldada, sest keratiin takistab põletusraia otsekokkupuudet NexoBrid'iga ega lase NexoBrid'il põletusraiga eemaldada.
- Haavale tuleb 2 tunniks asetada antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside.
- Enne NexoBrid'i kasutamist tuleb haavalt eemaldada kõik paikselt kasutatud antibakteriaalsed ravimid. Haavale jäävad antibakteriaalsed ravimid nõrgendavad NexoBrid'i toimet selle efektiivsust vähendades.
- Ala, millelt te soovite põletusraiga eemaldada, tuleb ümbritseda steriilse parafiinisalvi liimpiirdega, asetades selle ravialast paar sentimeetrit väljapoole (kasutades dosaatorit). Parafiinikiht ei tohi ravitava alaga kokku puutuda, et vältida põletusraia kinni katmist, takistades seeläbi põletusraia otsekokkupuudet NexoBrid'iga. Marraskil naha võimaliku ärritamise vältimiseks soovimatu kokkupuute tõttu NexoBrid'iga ja võimaliku verejooksu vältimiseks haavast tuleb akuutsed haava alad, näiteks rebendid või eskartoomia lõiked, kaitsta steriilse rasvase salvi kihiga või rasvase sidemega (näiteks vaseliinide). Veeniseina erosiooni ja veritsuse tekke riski ennetamiseks tuleb ravimi kasutamisel varikoossete veenide piirkonnas olla ettevaatlik.
- Põletushaavale tuleb piserdada steriilset isotoonilist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust. Haav tuleb ravimi peale kandmise protseduuri ajal hoida niiske.

#### *NexoBrid'i geeli valmistamine (pulbri segamine geeliga)*

- NexoBrid'i pulber ja geel on steriilsed. NexoBrid'i pulbri ja geeli segamisel tuleb kasutada aspetilisi töövõtteid. Pulbrit ei tohi sisse hingata. Kinnaste ja kaitseriietuse ning kaitseprillide ja kirurgilise maski kandmine on kohustuslik.
- NexoBrid'i pulbriga viaal tuleb avada ettevaatlikult, rebides maha alumiiniumkorgi ja eemaldades kummist punnkorgi.
- Geelipudelit avades tuleb veenduda, et rõngas on pudelil pitseeritud. Kui pitseeritud rõngas on korgilt juba enne avamist eemaldatud, tuleb geelipudel ära visata ja kasutada teist, uut geelipudelit.
- NexoBrid'i pulber kantakse seejärel vastavasse geelipudelis.
- NexoBrid'i pulber ja geel tuleb põhjalikult segada, kuni moodustub ühtne, kergelt pruunikas kuni kergelt pruun segu. Selleks tuleb NexoBrid'i pulbrit ja geeli tavaliselt segada 1...2 minutit.
- NexoBrid'i geel tuleb valmistada patsiendi voodi ääres.

#### *NexoBrid'i peale kandmine*

- Niisutage ravitavat piirkonda, piserdades steriilset soolalahust rasvase salvi liimpiirdega piirnevale alale.
- NexoBrid tuleb põletushaavale 1,5...3 millimeetri paksuselt paikselt peale kanda 15 minuti jooksul pärast kokku segamist.
- Seejärel tuleb haav katta steriilse umbse kile-haavasidemega, mis kleepub steriilsele liimpiirdematerjalile, mis on peale kantud ülalnimetatud juhiste kohaselt (vt „Patsiendi ja haavapinna ettevalmistamine“). NexoBrid'i geel peab katma kogu umbse haavasideme ja erilist tähelepanu tuleb pöörata sellele, et umbse haavasideme alla ei jää õhku. Umbse haavasideme õrn vajutamine liimpiirdega kokkupuute kohas tagab umbse kile ja piirde kokkukleepumise ning ravitava ala täieliku kaetuse NexoBrid'iga.
- Haavasidemega haav tuleb katta lahtise paksu koheva haavasidemega, mida hoiab kohal bandaaž.
- Haavaside peab peale jääma 4 tunniks.

#### *NexoBrid'i eemaldamine*

- NexoBrid'i eemaldamine on valulik protseduur, mis nõuab piisavat analgeesiat ja/või anesteesiat. Ennetavaid valuvastaseid ravimeid tuleb manustada vähemalt 15 minutit enne NexoBrid'i peale kandmist.

- Pärast 4-tunnist ravi NexoBrid'iga tuleb umbne haavaside eemaldada aseptiliste võtetega.
- Eemaldada tuleb liimpiire, kasutades steriilset nüriotsalist vahendit (nt keele spaatlit).
- Haavalt tuleb eemaldada lahustunud põletusraid, pühkides selle ära steriilse nüriotsalise vahendiga.
- Haava tuleb esmalt pühkida suure steriilse kuiva marlitüki või salvrätiga, seejärel steriilse isotoonilise naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega immutatud marlitüki või salvrätiga. Ravitud ala tuleb hõõruda, kuni selle pind muutub roosakaks ja on kaetud veritsevate punktide või valgete koelaikudega. Hõõrumine ei eemalda kleepunud lahustumata põletusraiga piirkondadelt, mis on jätkuvalt põletusraiga kaetud.
- Haavale tuleb veel 2 tunniks asetada antibakteriaalse lahusega immutatud haavaside.

#### *Haava hooldamine pärast surnud naha eemaldamist*

- Surnud nahast puhastatud ala tuleb kohe katta ajutise või püsiva nahaasendajaga või haavasidemega, et vältida kuivamist ja/või pseudokärna ja/või nakkuse tekkimist.
- Enne püsiva nahakatte või ajutise nahaasendaja peale kandmist äsja ensümaatilisel surnud nahast puhastatud alale tuleb ala leotada märja haavasidemega kuni sideme kuivaks muutumiseni.
- Enne siirikute või peamise haavasideme kasutamist tuleb surnud nahast puhastatud ala puhastada ja värskendada, nt harjamine või kraapimine, et võimaldada haavasideme kleepumist.
- Kõiki nahakihte hõlmavad ja sügavad põletushaavad tuleb pärast NexoBrid'i abil surnud naha eemaldamist omasiirikuga katta niipea kui võimalik. Hoolikalt tuleb kaaluda ka püsivate nahakatete (nt omasiirikud) kandmist sügavatele osaliselt nahakihte hõlmavatele haavadele lühikest aega pärast NexoBrid'i abil surnud naha eemaldamist.

#### Soovitused ohutuks käsitsemiseks

Iga NexoBrid'i viaali, geeli või manustamiskõlblikuks muudetud geeli tohib kasutada ainult ühe patsiendi jaoks.

Teatud on sensibiliseerumiseni viinud kutsealasest kokkupuutest bromelaiiniga. Sensibiliseerumist võib põhjustada bromelaiinipulbri sissehingamine. Bromelaiini suhtes tekkivate allergiliste reaktsioonide hulka kuuluvad anafülaktilised reaktsioonid ja muud kiiret tüüpi reaktsioonid koos selliste manifestatsioonidega nagu bronhospasm, angioödem, urtikaaria ja limaskestast ning seedetrakti reaktsioonid. NexoBrid'i pulbri segamisel geeliga tuleb kinni pidada asjakohase käsitsemise nõuetest, sh kinnaste ja kaitseriietuse ning kaitseprillide ja kirurgilise maski kandmine. Pulbrit ei tohi sisse hingata.

Vältida juhuslikku kokkupuudet silmadega. Silmadega kokkupuutumise korral loputage ravimiga kokku puutunud silmi rohke veega vähemalt 15 minutit. Kokkupuutel nahaga loputage NexoBrid veega maha.

#### Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.