

# PROPEL® Mini

(mometasone furoate implant, 370 µg)

## Instructions For Use

### English (GB)

#### CAREFULLY READ ALL INSTRUCTIONS PRIOR TO USE

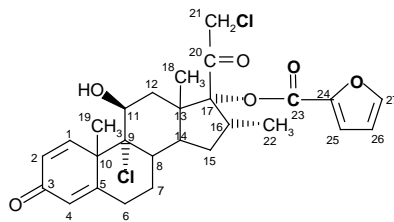
**STERILE:** Sterilized by irradiation. Do not use if the package is open or damaged.  
**STORAGE:** The product should be stored at room temperature (approximately 25° C) with excursions permitted to 15-30° C.  
**SINGLE USE:** Product is supplied sterile and for single use only.

#### PRODUCT DESCRIPTION

The PROPEL® mini sinus implant provides sustained release of mometasone furoate via a bioabsorbable sinus implant. A delivery system is provided to insert the implant.

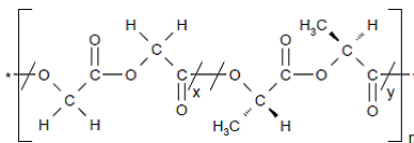
#### Drug Component Description

The PROPEL mini sinus implant contains mometasone furoate (active ingredient), a synthetic corticosteroid with anti-inflammatory activity. Mometasone furoate is a white to off-white powder. The chemical name is 9 $\alpha$ ,21-dichloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2-furoate), with the empirical formula C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, and a molecular weight of 521.43 g/mol. Mometasone furoate is a hydrophobic drug that is practically insoluble in water. Mometasone furoate is stable under aqueous, acidic and oxidative conditions. Mometasone furoate can degrade under extreme basic, thermal and photolytic conditions. The chemical structure is shown below. The drug is embedded in a bioabsorbable polymer matrix containing poly-(DL-lactide-co-glycolide) and polyethylene glycol (inactive ingredients) which provides for gradual release of the drug.



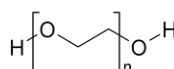
Chemical structure of mometasone furoate

The inactive ingredients on the sinus implant are poly-(DL-lactide-co-glycolide) and polyethylene glycol. Poly-(DL-lactide-co-glycolide) is an amorphous biodegradable polymer. The chemical structure is shown below.



Chemical structure of poly-(DL-lactide-co-glycolide)

Polyethylene glycol is a hydrophilic polyether compound that is highly flexible. It is non-toxic and non-immunogenic. The chemical structure is shown below.



Chemical structure of polyethylene glycol

#### Implant Component Description

The PROPEL mini implant is comprised of a synthetic bioabsorbable co-polymer, poly(L-lactide-co-glycolide), PLG.

The implant is bioabsorbable and is designed to accommodate the size and variability of the post-surgical ethmoid or frontal sinus anatomy. Once inserted, the implant is designed to be self-retaining against the mucosa of the surgically enlarged sinus in order to maintain sinus patency and deliver drug to the mucosa. The PROPEL mini implant should be inserted by a physician under endoscopic visualization. A delivery system is provided to access the ethmoid or frontal sinus and insert the implant. A crimper, loading tool, and funnel are provided to assist in the crimping and loading of the implant into the delivery system.



Nominal Implant Length = 16 mm



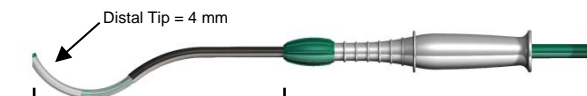
Crimper



Loading Tool



Funnel



Delivery System Sheath Length = 110 mm

#### INDICATIONS AND INTENDED USE

The PROPEL mini sinus implant is intended for use in patients  $\geq$  18 years of age following ethmoid/frontal sinus surgery to maintain patency of the ethmoid or frontal sinus opening, The PROPEL Mini sinus implant separates/dilates surrounding mucosal tissues, provides stabilization of the middle turbinate, prevents obstruction by adhesions, and reduces inflammation. The implant reduces the need for post-operative intervention such as surgical adhesion lysis and/or use of oral steroids.

#### CONTRAINDICATION:

The use of the PROPEL mini sinus implant is contraindicated in the following patients:

- Patients with suspected or confirmed intolerance to mometasone furoate.
- Patients with a known hypersensitivity to lactide, glycolide or caprolactone copolymers.

#### WARNINGS

- The PROPEL mini Sinus Stent and delivery system are intended for single use only. Do not reuse, reprocess, or re-sterilize. Reuse, reprocessing, and re-sterilization may compromise the structural integrity of the device and/or lead to device failure that may result in patient injury. Reuse, reprocessing or re-sterilization may also create a risk of contamination of the device and/or cause patient infection, including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device may lead to injury or illness of the patient.
- Do not use if the package is open or damaged.

#### PRECAUTIONS

- Special care should be taken to avoid bending, twisting or damaging the implant.
- The implant is not designed to be modified by the physician.
- The implant is not intended to be compressed and loaded into the delivery system more than two times.
- The implant must be placed under endoscopic visualization.
- The implant exhibits no antimicrobial properties.
- Foreign body reaction may occur as is possible with most surgical adjuncts.
- In rare instances, the physiochemical condition associated with sinus surgery, both with and without sinus implants or packing, may present a risk of toxic shock syndrome (TSS).
- Pediatric Use: The safety and effectiveness of the implant in pediatric patients have not been established.
- Pregnancy and Nursing Females: The safety and effectiveness of the implant in pregnant or nursing females have not been established.

#### DRUG INFORMATION

**MECHANISM OF ACTION:** Corticosteroids have been shown to have a wide range of effects on multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, and lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, and cytokines) involved in inflammation. The precise mechanism behind the anti-inflammatory properties of the eluted mometasone furoate is not known.

**PHARMACOKINETICS:** The PROPEL sinus implant underwent pharmacokinetic testing. Following bilateral drug-eluting PROPEL implant placement after sinus surgery for chronic sinusitis and subsequent weekly morning blood sampling for 4 weeks in 5 adult patients, plasma mometasone furoate concentrations were not quantifiable at any time point. Mean cortisol concentrations were within normal limits.

#### DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies have been conducted with the implant.

#### CARCINOGENICITY, GENOTOXICITY AND REPRODUCTIVE TOXICITY

No long term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of the implant.

#### PREGNANCY

There have been no controlled studies in pregnant women using the PROPEL mini sinus implant. The PROPEL mini sinus implant should be used during pregnancy only if the potential benefits justify the potential risk.

#### LACTATION

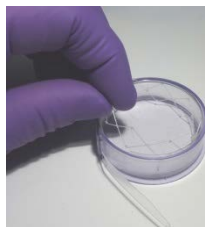
It is not known if mometasone furoate is excreted in human milk. Because other corticosteroids are excreted in human milk, the PROPEL mini implant should be used only if the potential benefits justify the potential risk.

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

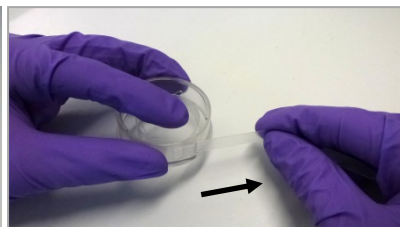
Each PROPEL mini implant contains 370µg of mometasone furoate which is gradually released over time.

#### DIRECTIONS FOR USE

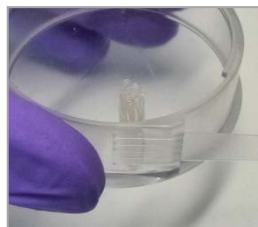
1. Remove the implant and delivery system from its protective packaging using sterile technique. Inspect for any obvious damage. Note: ensure the funnel is attached to the distal end of the delivery system.
  2. The implant must be compressed and loaded into the tip of the delivery system prior to use.
    - a. Lift the stent off its holder.
    - b. Gently place stent into crimper. Begin by placing one side of the stent into the crimper, opposite the belt pull tab. Gently work the other side into the crimper until it seats against the crimper base.
    - c. Grasp the crimper in one hand with the opening facing up.
    - d. Slowly pull the belt with the other hand until the stent is fully crimped. To facilitate the crimping process, guide the implant with your index finger as it compresses radially within the belt. Be sure to pull the belt parallel to the floor of the crimper.
    - e. Gently remove the compressed stent from the crimper with three fingers.
    - f. Insert compressed implant into the funnel attached to the distal tip of the delivery system.
    - g. Use the loading tool to push the stent past the opening of the funnel.
    - h. Carefully remove the funnel, taking care not to dislodge the implant from the tip of the delivery system. If the implant begins to withdraw from the tip during funnel removal, replace the funnel and gently squeeze the tip of the delivery system to hold implant in place.
- CAUTION:** Do not leave the PROPEL mini implant in the crimped state for more than three minutes prior to placement.
- i. The implant may be compressed and loaded into the delivery system tip up to two times. The implant may be compressed the second time using the crimper (by expanding the belt inside the crimper and repeating the steps above).



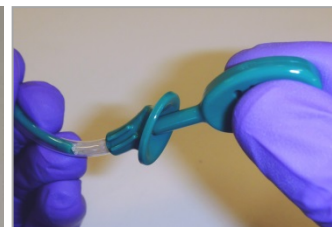
Step 2b



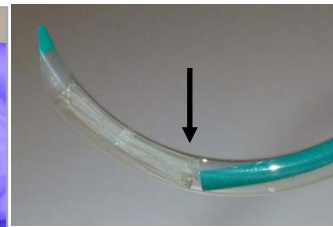
Steps 2c & 2d



Step 2e



Step 2g



Step 4b

3. For adequate visualization, ensure hemostasis in operated sinus cavities prior to insertion. Advance the delivery system into the sinus cavity using endoscopic visualization.
4. To insert the implant in the ethmoid sinus:
  - a. Ensure that the delivery system is oriented so the distal tip is curved superiorly toward the posterior roof of the sinus cavity.
  - b. Align the distal tip of the green plunger with the anterior edge of the middle turbinate.
  - c. Insert the implant by depressing the plunger while simultaneously withdrawing the delivery system.
  - d. Confirm final placement by endoscopic visualization. Confirm the proximal loops of the implant align with the anterior edge of the middle turbinate. Confirm the implant is well apposed to the tissue to maximize drug delivery. To adjust the position of the implant, use standard surgical instruments.
5. To insert the implant in the frontal sinus opening:
  - a. Ensure that the delivery system is oriented so the distal tip is curved superiorly toward the frontal sinus.
  - b. Advance the distal tip of the delivery system to the frontal sinus.
  - c. Insert the implant by depressing the plunger while simultaneously withdrawing the delivery system.
  - d. Confirm final placement by endoscopic visualization. Confirm the loops of the implant support the frontal sinus opening. Confirm the implant is well apposed to the tissue to maximize drug delivery. To adjust the position of the implant, use standard surgical instruments.

#### Post-Operative Care:

- As part of routine post-operative care, frequent use of saline sprays, rinses or irrigations is recommended to keep the implant moist.
- Routine debridement may be performed as part of the usual post-operative care.
- The implant may be removed at the discretion of the physician by use of suction, forceps or other surgical instruments.

# PROPEL® Mini

(mometasone furoate implant, 370 µg)

## Instructions For Use



### CLINICAL TRIALS

PROPEL mini is a smaller version of the PROPEL sinus implant. The efficacy and safety of the PROPEL implant, when used in adult patients with chronic sinusitis undergoing functional endoscopic sinus surgery (ESS), have been studied in three prospective clinical trials conducted in the United States and totaling 205 patients. The principal safety and efficacy information is derived from the ADVANCE II clinical trial and is supported by the ADVANCE clinical trial and CONSENSUS II pilot study. In all three studies, implant placement occurred following ethmoidectomy. Implants were successfully placed in a total of 400 sinuses in the 205 patients. Of the 400 implants, 16 (4%) were removed and replaced immediately after deployment due to sub-optimal apposition, crossed struts or inadvertent removal, and 3 (0.8%) were damaged during preparation. In these 3 cases, a new implant was used successfully.

The ADVANCE II study was a prospective randomized, double-blind, concurrently controlled study that enrolled 105 patients at 11 study centers. The study utilized an intra-patient control design to assess the safety and efficacy of the PROPEL sinus implant compared to the non-drug control version of the implant. The primary efficacy endpoint was the reduction in need for post-operative interventions at Day 30, determined from video-endoscopies reviewed by a panel of independent blinded sinus surgeons. Post-operative intervention was a composite endpoint that included surgical intervention required to separate an adhesion and/or oral steroid intervention to resolve recurrent ethmoid sinus inflammation, edema and/or polyp recurrence. Additional efficacy endpoints were determined by endoscopic grading done by clinical investigators at the study centers.

The primary safety endpoint was ocular safety defined as absence of clinically significant sustained elevation ( $\geq 10$  mm Hg) in intraocular pressure through Day 90. Ocular examinations also included assessment of changes in or development of lens opacities.

The PROPEL implant delivery success rate was 100%. The primary efficacy endpoint was met demonstrating a statistically significant reduction in the need for post-operative interventions at Day 30 ( $p=0.0280$ ). There were no clinically significant increases in intraocular pressure and no clinically significant changes from baseline in lens opacities. A significant rise in intraocular pressure was not reported in the study.

		Treatment	Control	Difference / p-value <sup>a</sup> (Ctrl - Tx)
Number of patients in ITT population	N	105	105	
<b>PRIMARY EFFICACY RESULTS<sup>5</sup></b>	Evaluate* <sup>6</sup>	N (%)	N (%)	
Post-Operative Intervention	96	32 (33.3%)	45 (46.9%)	13 (13.5%) / 0.0280
<b>SECONDARY EFFICACY RESULTS<sup>5</sup></b>	Evaluate* <sup>6</sup>	N (%)	N (%)	
Frank Polyposis (Grades 2 and 3) <sup>5</sup>	85	16 (18.8%)	29 (34.1%)	13 (15.3%) / 0.0023
<b>SECONDARY EFFICACY RESULTS<sup>5</sup></b>	Evaluate* <sup>6</sup>	N (%)	N (%)	
Frank Polyposis (Grades 2 and 3)	104	4 (3.8%)	8 (7.7%)	4 (3.9%) / 0.3437
Middle Turbinate Lateralization	105	2 (1.9%)	7 (6.7%)	5 (4.8%) / 0.1250
Significant Adhesions	104	5 (4.8%)	13 (12.5%)	8 (7.7%) / 0.0386

<sup>a</sup>All patients returned for the Day 30 visit and had their endoscopy recorded for grading by independent panel; however, data were considered missing if the panel could not grade a video due to sub-optimal video quality or inadequate imaging of the relevant anatomy. Inadequate imaging of the relevant anatomy can occur when presence of significant edema or an adhesion prevents access into the ethmoid sinus. Since the planned statistical test (McNemar's test of correlated proportions) requires subjects with an observed pair of outcomes, 9 subjects could not be included in the test. Evaluate subjects were those with gradable sinuses on both sides.

<sup>5</sup>Intraocular pressure

<sup>6</sup>Exact 2-sided confidence intervals are calculated by the method of Clopper and Pearson.

<sup>7</sup>By independent panel at Day 30

<sup>8</sup>By on site clinical investigators at Day 30

<sup>9</sup>McNemar's test was employed to obtain the 2-sided p-value at alpha level of 0.05 for all efficacy endpoints; an exact version was used for endpoints with <20 discordant pairs; an exact binomial test was employed to obtain the 1-sided p-value at alpha level of 0.025 for the primary safety endpoint.

The ADVANCE study was a single-cohort, open-label trial that enrolled 50 patients with either unilateral or bilateral ethmoid sinus disease at 7 study centers. Follow-up assessments included endoscopic examination and scoring through 2 months, with patient symptom scoring done through 6 months (Sinonasal Outcomes Test 22 (SNOT22), Rhinosinusitis Disability Index (RSDI), and a total nasal symptom scoring instrument (TNSS)). Ocular examinations consisted of IOP measurement and dilated slit-lamp examination for lens opacities at baseline and Day 30. The implant delivery success rate was 100%. The observed rate of polypoid tissue formation of any grade at 30 days was 10.0% (9/90 sinuses); adhesions 1.1% (1/90 sinuses); and middle turbinate lateralization 4.4% (4/90 sinuses). Implants were removed from 3 patients (6.0%) due to post-operative headaches associated with crusting. One of these events was considered to be device-related, and was the only device-related adverse event observed in the study. There were no clinically significant changes from baseline in lens opacities or IOP. The mean changes from baseline to Day 60 and 6 months in total RSDI score were -36.2 and -29.7, respectively ( $p<0.0001$ ). For the SNOT 22, the changes were -1.9 and -1.7, respectively ( $p<0.0001$ ). All changes from baseline in RSDI, SNOT 22, and TNSS were statistically significant ( $p<0.0002$ ). These changes reflect improvements in patient symptoms attributable to sinus surgery with implant placement. The incremental contribution of the implants to these improvements was not studied.

The CONSENSUS II pilot study was a randomized, double-blind, concurrently controlled feasibility trial that enrolled 50 patients at 4 study centers. A total of 43 patients received the 23 mm PROPEL sinus implant and 7 patients received a shorter version. The study utilized an intra-patient control design to assess the safety and efficacy of the drug-eluting PROPEL sinus implant compared to the non-drug eluting control version of the implant. Thirty eight patients were enrolled in this group and received the 23 mm implants. The other group of patients (N=5) received bilateral drug-eluting implants to assess systemic safety (described in Drug Information section). The implant delivery success rate was 100%. The drug-eluting implant provided a statistically significant reduction in ethmoid sinus inflammation, scored using a 100 mm visual analog scale, compared to the control implant at Day 21 (23.2mm vs. 35.3mm;  $p=0.0032$ ). Statistically significant reductions in inflammation were also observed at Day 30 (20.2mm vs. 30.1mm;  $p=0.0011$ ) and Day 45 (15.9mm vs. 24.0mm;  $p=0.0022$ ). The drug-eluting implant reduced the frequency of middle turbinate lateralization, significant adhesion occurrence, and polypoid tissue formation through Day 30, compared to the control implant.

The efficacy and safety of the PROPEL mini sinus implant when placed in the frontal sinus opening (FSO) following frontal sinus surgery in patients with chronic sinusitis has been assessed in a clinical trial conducted in the United States. The PROGRESS study was a prospective, randomized, blinded, controlled study that enrolled 80 patients at 11 study centers. The study utilized an intra-patient control design to assess the safety and efficacy of the PROPEL mini sinus implant when placed following surgery on one sinus side compared to surgery alone on the contralateral side. The primary efficacy endpoint was the reduction in need for post-operative interventions at Day 30, as determined by an independent blinded sinus surgeon based on video-endoscopy review. Post-operative intervention was a composite endpoint that included surgical intervention required to debribe obstructive adhesions or scar tissue formation (grade 2 or 3) in the FSO, and/or oral steroid intervention warranted to resolve recurrent inflammation or polypoid edema in the frontal recess/FSO. Secondary efficacy endpoints of frequency and severity of adhesion/scarring, polypoid edema and inflammation were determined endoscopically by independent reviewer and clinical investigators at the study centers. The safety measures of adverse events and serious adverse events were recorded throughout the 90-day follow-up period.

The PROGRESS study (mini cohort) demonstrated that PROPEL mini implant placement in the FSO was successful (100% implant delivery), safe and effective in significantly ( $p=0.0070$ ) reducing the need for post-operative interventions in the FSO at Day 30, as judged by an independent blinded reviewer (see table below). At Day 30, clinical investigators also observed a statistically significant reduction in need for postoperative interventions ( $p<0.0001$ ), statistically significant reduction in need for oral steroid interventions ( $p=0.0015$ ), need for surgical interventions ( $p=0.0225$ ), degree of inflammation ( $p<0.0001$ ) and rate of occlusion/restenosis ( $p=0.0002$ ).

	N Evaluable <sup>5</sup>	Treatment (Tx) (N=80)	Control (Ctrl) (N=80)	p-value <sup>1</sup>
<b>PRIMARY EFFICACY RESULTS, <sup>3,4</sup></b>				
Need for Post-Operative Interventions, N (%)	67	26 (38.8%)	42 (62.7%)	0.0070
<b>SECONDARY EFFICACY RESULTS</b>				
Need for Post-Operative Interventions, N (%) <sup>2</sup>	79	13 (16.5%)	33 (41.8%)	<0.0001
Need for Oral Steroid Interventions, N (%) <sup>2</sup>	79	12 (15.2%)	27 (34.2%)	0.0015
Need for Surgical Interventions, N (%) <sup>2</sup>	75	3 (4.0%)	12 (16.0%)	0.0225
Inflammation (100-VAS, mm), Mean (SD) <sup>2</sup>	77	24.7 (27.02)	41.3 (29.34)	<0.0001
Occlusion/Restenosis, N (%) <sup>2</sup>	76	16 (21.1%)	35 (46.1%)	0.0002

<sup>1</sup>Seventy nine patients returned for the Day 30 visit and had their endoscopy recorded for grading by independent reviewer; however, data were considered missing if the independent reviewer could not grade a video due to sub-optimal video quality or inadequate imaging of the relevant anatomy. Inadequate imaging of the relevant anatomy can occur when presence of significant edema or an adhesion prevents access into the frontal sinus. Since the planned statistical test (McNemar's test of correlated proportions) requires patients with an observed pair of outcomes, 12 patients could not be included in the test. McNemar's exact binomial test was employed to obtain the 2-sided p-value at alpha level of 0.05 for the primary efficacy endpoint and other categorical efficacy endpoints; T-tests were performed for all continuous efficacy data on the side-to-side difference in scores.

<sup>2</sup>Determined at Day 30 by the independent reviewer based on video-endoscopy review

<sup>3</sup>Determined at Day 30 by clinical investigators

<sup>4</sup>Number of patients with evaluable sinuses on both sides

SD=Standard Deviation, VAS=Visual Analog Scale

### ADVERSE EVENTS

#### OBSERVED ADVERSE EVENTS

PROPEL mini is a smaller version of the PROPEL sinus implant. In three prospective clinical trials conducted in the United States and including 205 patients, a total of 400 PROPEL sinus implants were studied. Of these 400 implants, 250 were drug-eluting (243 were the 23 mm PROPEL™ sinus implant and 7 were a shorter version containing 220 µg of mometasone furoate, available only in the pilot trial) and 150 were non-eluting control implants (143 were the 23 mm length implants and 7 were a shorter version available only in the pilot trial). The overall incidence rate of product-related adverse events on a by-patient count was 1.5%; three patients had product related adverse events. One event was a headache with nasal burning and two were recurrent sinusitis. All three events resolved without sequelae. No patients withdrew due to an adverse event and no deaths occurred in any of the three trials.

Adverse events (regardless of relationship to implant) reported in  $\geq 2\%$  of patients across all three trials are displayed in the table below

Adverse Events From All Three Clinical Trials (N=205)	
Adverse Event Type	Percent of Patients Reporting
Sinusitis	32.2
Headache	5.4
Epistaxis	2.0
Bronchitis	2.0

Note: Events were tabulated through day 60 in the feasibility trial and ADVANCE trial, and through day 90 in the ADVANCE II trial.

In the PROGRESS study (mini cohort) with 80 patients, there were no implant-related serious adverse events or adverse events, resulting in a 0% overall incidence rate of implant-related adverse events. Five adverse events (headache, left upper eyelid swelling, epistaxis, recurrent chronic sinusitis and increased sinus pressure) were judged by clinical investigators as having an indeterminate relationship to the implant. All 5 events resolved without sequelae. No patients withdrew due to an adverse event and no deaths occurred in this clinical study. Adverse events (regardless of relationship to implant) reported in  $\geq 2\%$  of patients in the PROGRESS study are displayed in the table below.

Adverse Events (N=80)	
Adverse Event Type	Percent of Patients Reporting
Acute Sinusitis	15.0
Chronic Sinusitis	11.3
Headache	11.3
Upper Respiratory Tract Infection	6.3
Epistaxis	5.0
Presyncope	5.0
Acute Otitis Media	3.8

Adverse Events (N=80)	
Adverse Event Type	Percent of Patients Reporting
Asthma	3.8
Nasal Congestion	3.8
Eyelid Edema	2.5
Influenza	2.5
Nasal Polyps	2.5
Nasopharyngitis	2.5
Nausea	2.5

Note: Events were tabulated through Day 90 in the PROGRESS study

#### POTENTIAL ADVERSE EVENTS

Risks associated with the use of the PROPEL sinus implant are anticipated to be similar to those experienced by patients who undergo placement of sinus implants or packing. The risks potentially associated with use of the PROPEL implant are:

- Premature displacement of implant or implant fragments
- Swallowing implant or implant fragments
- Pain/pressure/headache may result from the adherence of crusting to, or presence of the implant
- Aspiration of small implant fragments (not observed in clinical trials)
- Foreign body response, including formation of granulation tissue

Potential risks or side effects associated with intranasal mometasone furoate include:

- nasal irritation
- hypersensitivity reaction
- intranasal bleeding
- localized infection (bacterial, fungal or viral) in the nose or pharynx
- nasal burning
- nasal dryness
- susceptibility to secondary infections due to bacteria, fungi or viruses
- glaucoma/elevation of intraocular pressure
- cataracts/change in lens opacities
- headache
- pharyngitis

Potential risks or general side effects associated with steroids:

- alteration of the HPA axis including growth suppression
- immunosuppression
- hypersensitivity reactions
- headache
- epistaxis
- coughing
- vomiting
- candidiasis
- glaucoma/elevation in intraocular pressure
- cataracts/changes in lens opacities
- arthralgia
- myalgia

There may be other potential adverse effects that occur which are currently unforeseen.

Symbols Used on Product Labeling							
	Catalogue Number		Do Not Re-Use		Use By		Room Temperature
	Batch Code		Sterilized using Irradiation		Caution		Do Not Use If Package Is Damaged
	Do Not Resterilize		Consult Instruction For Use		Authorized Representative In The European Community		Manufacturer

#### Product Information Disclosure

Intersect ENT, Inc. has exercised reasonable care in the manufacture of this product. Intersect ENT, Inc. excludes all warranties, whether expressed or implied, by operation of law or otherwise, including but not limited to, any implied warranties of merchantability or fitness, since handling and storage of this product, as well as factors relating to the patient, diagnosis, treatment, surgical procedures and other matters beyond Intersect ENT, Inc.'s control, directly affect this product and the results obtained from its use. Intersect ENT, Inc. shall not be liable for any incidental or consequential loss, damage or expense, directly or indirectly arising from the use of this product. Intersect ENT, Inc. neither assumes, nor authorizes any other person to assume for it, any other or additional liability or responsibility in connection with this product.

Use of this product in a method may be covered by one or more of U.S. Patent Nos. 7,544,192, 7,662,141, 7,662,142, 7,713,255, 7,951,130, 7,951,131, and 7,951,133. Other United States and Non-United States Patents Pending.

2016 © Intersect ENT Inc. All rights reserved. INTERSECT ENT® and PROPEL® are registered trademarks of Intersect ENT, Inc.

Intersect ENT Inc.  
1555 Adams Drive  
Menlo Park, CA 94025 USA  
[www.intersectENT.com](http://www.intersectENT.com)

EMERGO EUROPE  
Molenstraat 15  
2513 BH, The Hague  
The Netherlands

+1-650-641-2147  
CustomerService@intersectENT.com

## German (DE)

### VOR VERWENDUNG ALLE ANWEISUNGEN SORGFÄLTIG LESEN

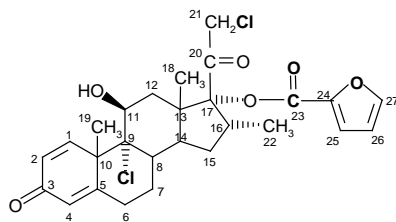
**STERIL:** Strahlensterilisiert. Bei bereits geöffneter oder beschädigter Verpackung nicht verwenden.  
**LAGERUNG:** Das Produkt ist bei Zimmertemperatur (etwa 25 °C) zu lagern, wobei Temperaturschwankungen von 15 bis 30 °C zulässig sind.  
**EINMALGEBRAUCH:** Das Produkt wird steril geliefert und ist ausschließlich für den Einmalgebrauch bestimmt.

### PRODUKTBESCHREIBUNG

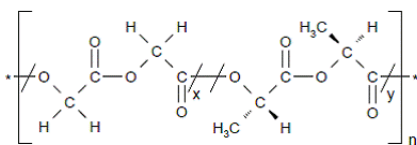
Das PROPEL® mini Nasennebenhöhlenimplantat bietet eine verzögerte Freisetzung von Mometasonfuroat über das biologisch resorbierbare Nasennebenhöhlenimplantat. Das Implantat wird mit einem Platzierungssystem geliefert.

### Beschreibung der Arzneimittelkomponente

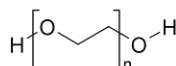
Das PROPEL mini Nasennebenhöhlenimplantat enthält Mometasonfuroat (Wirkstoff), ein synthetisches Kortikosteroid mit entzündungshemmender Wirkung. Mometasonfuroat ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver. Die chemische Bezeichnung lautet 9 $\alpha$ ,21-Dichlor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion-17-(2-furoat), die Summenformel ist C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub> und das Molekulargewicht beträgt 521,43 g/mol. Mometasonfuroat ist ein hydrophobes Arzneimittel, das in Wasser praktisch unlöslich ist. Mometasonfuroat ist unter wässrigen, sauren und oxidativen Bedingungen stabil. Mometasonfuroat kann unter extremen basischen, thermischen und photolytischen Bedingungen zersetzt werden. Die chemische Struktur ist nachfolgend dargestellt. Das Arzneimittel ist in eine biologisch resorbierbare Polymermatrix eingebettet, die Poly-(DL-Lactid-co-Glykolid) und Polyethylenglycol (inaktive Bestandteile) enthält und für die allmähliche Freisetzung des Arzneimittels sorgt.



Die inaktiven Bestandteile am Nasennebenhöhlenimplantat sind Poly-(DL-Lactid-co-Glykolid) und Polyethylenglycol. Poly-(DL-Lactid-co-Glykolid) ist ein amorphes biologisch abbaubares Polymer. Die chemische Struktur ist nachfolgend dargestellt.



Polyethylenglycol ist eine hydrophile Polyetherverbindung, die äußerst flexibel ist. Es ist nicht toxisch und nicht immunogen. Die chemische Struktur ist nachfolgend dargestellt.



### Beschreibung der Implantatkomponente

Das PROPEL mini Implantat besteht aus einem synthetischen, biologisch resorbierbaren Copolymer, Poly-(L-Lactid-co-Glykolid) bzw. PLG.

Das Implantat ist biologisch resorbierbar und auf die Größe und Variabilität der postoperativen Siebbein- oder Stirnhöhlenanatomie ausgelegt. Das Implantat ist so konzipiert, dass es unmittelbar nach der Platzierung selbsthaltend an der Schleimhaut der operativ vergrößerten Nasennebenhöhle sitzt, um die Durchgängigkeit der Nasennebenhöhle aufrechtzuerhalten und das Arzneimittel an die Schleimhaut abzugeben. Das PROPEL mini Implantat muss unter endoskopischer Visualisierung von einem Arzt eingesetzt werden. Für den Zugang zur Siebbein- oder Stirnhöhle und die Platzierung des Implantats ist im Lieferumfang ein Platzierungssystem enthalten. Für das Crimpen und das Einlegen des Implantats in das Platzierungssystem stehen ein Crimper, eine Einführhilfe und ein Trichter zur Verfügung.



Nominelle Implantatlänge = 16 mm



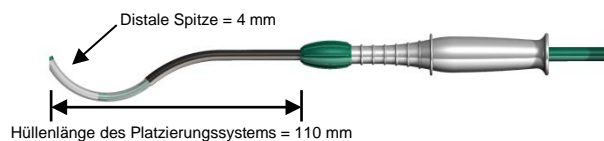
Crimper



Einführhilfe



Trichter



Hüllenlänge des Platzierungssystems = 110 mm

### INDIKATION UND VERWENDUNGSZWECK

Das PROPEL mini Nasennebenhöhlenimplantat ist für die Verwendung bei Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren nach einer Siebbein-/Stirnhöhlenoperation zur Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit bestimmt. Das PROPEL mini Nasennebenhöhlenimplantat trennt/weitert die umgebenden Schleimhäute, gewährt die Stabilisierung der mittleren Nasenmuschel, vermeidet Obstruktionen durch Adhäsion und verringert Entzündungen. Das Implantat reduziert die Notwendigkeit für einen postoperativen Eingriff, wie einer operativen Adhäsionslyse, und/oder für die orale Gabe von Steroiden.

### KONTRAINDIKATIONEN:

Bei folgenden Patienten ist die Verwendung des PROPEL mini Nasennebenhöhlenimplantats kontraindiziert:

- Patienten mit vermuteter oder bestätigter Unverträglichkeit von Mometasonfuroat.
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Lactid, Glykolid oder Caprolacton-Copolymeren.

### WARNUNGEN

- Der PROPEL mini Nasennebenhöhlenstent und das Platzierungssystem sind nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht wiederverwenden, wiederaufbereiten oder resterilisieren. Eine Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation kann die strukturelle Unversehrtheit der Vorrichtung beeinträchtigen und/oder zu einem Versagen der Vorrichtung und infolgedessen zu einer Verletzung des Patienten führen. Eine Wiederverwendung, Wiederaufbereitung oder Resterilisation birgt zudem das Risiko einer Kontamination der Vorrichtung und/oder ein Infektionsrisiko für den Patienten, einschließlich unter anderem der Übertragung von Infektionskrankheiten zwischen Patienten. Eine Kontamination der Vorrichtung kann zu Verletzungen oder Erkrankungen beim Patienten führen.
- Bei bereits geöffneter oder beschädigter Verpackung nicht verwenden.

### VORSICHTSMAßNAHMEN

- Das Implantat darf nicht gebogen, verdreht oder beschädigt werden.
- Das Implantat ist nicht für eine Modifikation durch den Arzt ausgelegt.
- Das Implantat darf nicht mehr als zwei Mal komprimiert und in das Platzierungssystem eingelegt werden.
- Das Implantat muss unter endoskopischer Visualisierung platziert werden.
- Das Implantat weist keinerlei antimikrobielle Eigenschaften auf.
- Wie bei den meisten chirurgischen Zusätzen kann es zu Fremdkörperreaktionen kommen.
- In seltenen Fällen kann der mit einer Nasennebenhöhlenoperation assoziierte physiochemische Zustand, mit oder ohne Verwendung von Nasennebenhöhlenimplantat oder -tamponade, mit dem Risiko eines toxischen Schocksyndroms (TSS) verbunden sein.
- Verwendung bei pädiatrischen Patienten: Sicherheit und Wirksamkeit des Implantats bei pädiatrischen Patienten wurden bisher nicht nachgewiesen.
- Schwangerschaft und Stillzeit: Sicherheit und Wirksamkeit des Implantats schwangeren oder stillenden Patientinnen wurden bisher nicht nachgewiesen.

### ARZNEIMITTELINFORMATIONEN

**WIRKMECHANISMUS:** Es ist nachgewiesen, dass Kortikosteroide sich auf vielerlei Weise auf verschiedene Zellarten (z. B. Mastzellen, eosinophile und neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten) und Botenstoffe (z. B. Histamin, Eicosanoide, Leukotriene und Zytokine) auswirken, die an einer Entzündung beteiligt sind. Der genaue, den entzündungshemmenden Eigenschaften des eluierten Mometasonfuroats zugrunde liegende Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

**PHARMAKOKINETIK:** Das PROPEL Nasennebenhöhlenimplantat wurde pharmakokinetischen Tests unterzogen. Bei 5 erwachsenen Patienten waren nach bilateraler Platzierung des Medikament freisetzenden PROPEL Implantats nach Nasennebenhöhlenoperation aufgrund chronischer Sinusitis und nach anschließender morgendlicher Blutprobenahme 1 Mal pro Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen, zu keinem Zeitpunkt Mometasonfuroat-Konzentrationen im Plasma quantifizierbar. Die mittleren Kortisolkonzentrationen lagen im Normalbereich.

### WECHSELWIRKUNGEN

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen mit dem Implantat durchgeführt.

### KARZINOGENITÄT, GENOTOXIZITÄT UND REPRODUKTIONSTOXIZITÄT

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des karzinogenen Potenzials des Implantats durchgeführt.

### SCHWANGERSCHAFT

Es wurden keine kontrollierten Studien mit Schwangeren unter Verwendung des PROPEL mini Nasennebenhöhlenimplantats durchgeführt. Das PROPEL mini Nasennebenhöhlenimplantat darf bei bestehender Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

### STILLZEIT

Es ist nicht bekannt, ob Mometasonfuroat in die Muttermilch übergeht. Da von anderen Kortikosteroiden bekannt ist, dass sie in die Muttermilch übergehen, darf das PROPEL mini Implantat nur verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

### DOSIERUNG UND ANWENDUNG

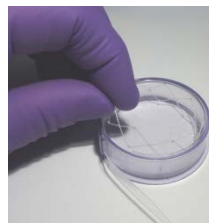
Jedes PROPEL mini Implantat enthält 370 µg Mometasonfuroat, das nach und nach freigesetzt wird.

### ANWENDUNGSHINWEISE

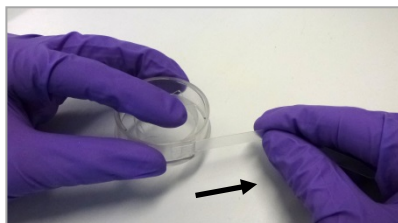
1. Implantat und Platzierungssystem unter Einhaltung einer sterilen Technik aus der Schutzverpackung entnehmen. Auf sichtbare Beschädigungen überprüfen. Hinweis: Sicherstellen, dass der Trichter am distalen Ende des Platzierungssystems befestigt ist.
2. Das Implantat muss vor Verwendung komprimiert und in die Spitze des Platzierungssystems eingelegt werden.
  - a. Den Stent aus der Halterung heben.
  - b. Den Stent vorsichtig in den Crimper legen. Zunächst eine Seite des Stents gegenüber der Zuglasche des Bands in den Crimper legen. Vorsichtig die andere Seite in den Crimper legen, bis der Stent auf dem Boden des Crimpers liegt.
  - c. Den Crimper mit einer Hand fassen, wobei die Öffnung nach oben zeigt.
  - d. Mit der anderen Hand langsam am Band ziehen, bis der Stent vollständig gecrimpt ist. Um das Crimpen zu erleichtern, das Implantat mit dem Zeigefinger führen, während es im Band kreisförmig komprimiert wird. Sicherstellen, dass parallel zum Crimper-Boden am Band gezogen wird.
  - e. Den komprimierten Stent vorsichtig mit drei Fingern aus dem Crimper entnehmen.
  - f. Das komprimierte Implantat in den an der distalen Spitze des Platzierungssystems befestigten Trichter einsetzen.
  - g. Mit der Einführhilfe den Stent hinter die Öffnung des Trichters vorschieben.
  - h. Den Trichter vorsichtig abnehmen. Dabei darauf achten, dass sich das Implantat nicht von der Spitze des Platzierungssystems löst. Sollte sich das Implantat beim Abnehmen des Trichters von der Spitze lösen, den Trichter wieder aufsetzen und die Spitze des Platzierungssystems leicht zusammendrücken, damit das Implantat in Position bleibt.

**VORSICHT:** Das PROPEL mini Implantat darf vor der Platzierung nicht länger als drei Minuten im komprimierten Zustand verbleiben.

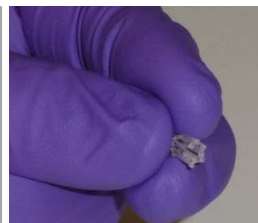
- i. Das Implantat darf höchstens zwei Mal komprimiert und in das Platzierungssystem eingelegt werden. Das Implantat kann beim zweiten Mal mit dem Crimper komprimiert werden. Hierzu wird das Band im Crimper erweitert und die oben beschriebenen Schritte werden wiederholt.



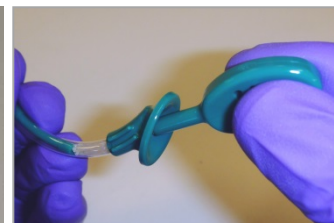
Schritt 2b



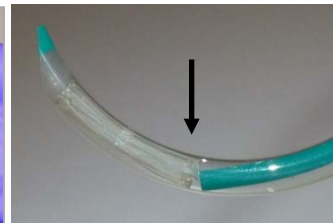
Schritte 2c und 2d



Schritt 2e



Schritt 2g



Schritt 4b

3. Für eine angemessene Visualisierung ist vor dem Einsetzen sicherzustellen, dass die Blutstillung in den operierten Nasennebenhöhlen gegeben ist. Das Platzierungssystem unter endoskopischer Visualisierung in die Nasennebenhöhle vorschieben.
4. Zum Einsetzen des Implantats in die Siebbeinhöhle:
  - a. Sicherstellen, dass das Platzierungssystem so ausgerichtet ist, dass die distale Spitze superior zum hinteren Dach der Nasennebenhöhle gebogen ist.
  - b. Die distale Spitze des grünen Kolbens an der Vorderkante der mittleren Nasenmuschel ausrichten.
  - c. Das Implantat durch Herunterdrücken des Kolbens und gleichzeitiges Zurückziehen des Platzierungssystems einsetzen.
  - d. Die finale Position durch endoskopische Visualisierung bestätigen. Bestätigen, dass die proximalen Ringe des Implantats mit der Vorderkante der mittleren Nasenmuschel abschließen. Bestätigen, dass das Implantat am Gewebe anliegt, sodass eine optimale Medikamentenabgabe gegeben ist. Zur Anpassung der Implantatposition chirurgische Standardinstrumente verwenden.
5. Zum Einsetzen des Implantats in die Stirnhöhle:
  - a. Sicherstellen, dass das Platzierungssystem so ausgerichtet ist, dass die distale Spitze superior zur Stirnhöhle gebogen ist.
  - b. Die distale Spitze des Platzierungssystems zur Stirnhöhle vorschieben.
  - c. Das Implantat durch Herunterdrücken des Kolbens und gleichzeitiges Zurückziehen des Platzierungssystems einsetzen.
  - d. Die finale Position durch endoskopische Visualisierung bestätigen. Bestätigen, dass die Ringe des Implantats die Öffnung der Stirnhöhle stützen. Bestätigen, dass das Implantat am Gewebe anliegt, sodass eine optimale Medikamentenabgabe gegeben ist. Zur Anpassung der Implantatposition chirurgische Standardinstrumente verwenden.

### Postoperative Versorgung:

- Im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Versorgung wird die häufige Verwendung von Kochsalzlösung als Spray oder Spülung empfohlen, um das Implantat feucht zu halten.
- Im Rahmen der standardmäßigen postoperativen Versorgung kann eine routinemäßige Wundtoilette erfolgen.
- Nach Ermessen des Arztes kann das Implantat unter Anwendung von Saugkraft bzw. Verwendung von Zangen oder anderen chirurgischen Instrumenten entfernt werden.

# PROPEL® Mini (Mometasonfuroat-Implantat, 370 µg) Gebrauchsanweisung



## KLINISCHE STUDIEN

PROPEL mini ist eine kleinere Ausführung des PROPEL Nasennebenhöhlenimplantats. Die Wirksamkeit und Sicherheit des PROPEL Implantats wurden hinsichtlich der Verwendung bei erwachsenen Patienten mit chronischer Sinusitis, bei denen eine funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (ESS) durchgeführt wurde, im Rahmen von drei prospektiven klinischen Studien an insgesamt 205 Patienten in den USA untersucht. Die wesentlichen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit stammen aus der klinischen Studie ADVANCE II und werden durch die klinische Studie ADVANCE und die Pilotstudie CONSENSUS II gestützt. In allen drei Studien erfolgte die Implantatplatzierung nach Ethmoidektomie. Die Implantate wurden insgesamt bei 205 Patienten in 400 Nasennebenhöhlen erfolgreich eingesetzt. Von den 400 Implantaten wurden 16 (4 %) Implantate unmittelbar nach Einsetzung aufgrund eines suboptimalen Halts, überkreuzter Streben oder unbeabsichtigter Entfernung herausgenommen und ersetzt. 3 (0,8 %) Implantate wurden während der Vorbereitung beschädigt. In den letztgenannten 3 Fällen wurde jeweils ein neues Implantat erfolgreich eingesetzt.

Bei der Studie ADVANCE II handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelt verblindete, gleichzeitig kontrollierte Studie, an der 105 Patienten in 11 Studienzentren teilnahmen. Die Studie bediente sich eines intraindividuellen Kontrolldesigns zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit des PROPEL Nasennebenhöhlenimplantats im Vergleich zur Kontrollversion des Implantats ohne Medikament. Der primäre Wirksamkeitseffekt bestand in der Reduzierung der Notwendigkeit für postoperative Eingriffe bei Tag 30, die mittels videoendoskopischer Untersuchung durch ein Gremium unabhängiger, verblindeter Nasennebenhöhlenchirurgen festgestellt wurde. Ein postoperativer Eingriff stellte einen kombinierten Endpunkt dar, zu dem auch der operative Eingriff zur Behebung einer Adhäsion und/oder die orale Steroidgabe zur Behandlung wiederkehrender Siebbeinhöhlenentzündungen gehörten. Weitere Wirksamkeitseffekte wurden mittels endoskopischer Beurteilung durch klinische Prüfer in den Studienzentren bestimmt.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Sicherheit für den Sehsinn, der als Ausbleiben eines klinisch signifikanten anhaltenden Anstiegs ( $\geq 10$  mmHg) des Augeninnendrucks bis einschließlich Tag 90 definiert war. Zu den Augenuntersuchungen gehörten auch die Beurteilung von Veränderungen oder der Entwicklung einer Linsenübung.

Die Erfolgsrate der PROPEL Implantatplatzierung betrug 100 %. Der primäre Wirksamkeitseffekt wurde erreicht. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduzierung bei der Notwendigkeit für einen postoperativen Eingriff bei Tag 30 ( $p = 0,0280$ ). Es zeigten sich keine klinisch signifikanten Anstiege des Augeninnendrucks und keinerlei klinisch signifikante Änderungen gegenüber der Baseline in Bezug auf eine Linsenübung. Im Rahmen der Studie wurde kein signifikanter Anstieg des Augeninnendrucks berichtet.

Anzahl Patienten in ITT-Population	Behandlungsgruppe		Kontrollgruppe	Differenz/p-Wert <sup>a</sup> (Kontrolle – Beh.)
	N	105	105	
<b>PRIMÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE<sup>b</sup></b>				
Postoperativer Eingriff	96	32 (33,3 %)	45 (46,9%)	13 (13,5 %)/0,0280
<b>SEKUNDÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE<sup>b</sup></b>				
Klinisch manifeste Polyposis Grad 2 und 3 <sup>c</sup>	85	16 (18,8%)	29 (34,1%)	13 (15,3 %)/0,0023
<b>SEKUNDÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE<sup>c</sup></b>				
Klinisch manifeste Polyposis Grad 2 und 3	104	4 (3,8%)	8 (7,7%)	4 (3,9 %)/0,3437
Lateralisierung der mittleren Nasenmuschel	105	2 (1,9%)	7 (6,7%)	5 (4,8 %)/0,1250
Signifikante Adhäsionen	104	5 (4,8%)	13 (12,5%)	8 (7,7 %)/0,0386

<sup>a</sup> Alle Patienten suchten die Studienzentren zur Untersuchung an Tag 30 auf, und es wurde jeweils eine endoskopische Aufzeichnung zur Beurteilung durch ein unabhängiges Ärzteteam erstellt. Allerdings wurden die Daten als fehlend eingestuft, wenn die Ärzte ein Video aufgrund suboptimaler Videoqualität oder unangemessener Darstellung der relevanten Anatomie nicht beurteilen konnten. Zu einer unangemessenen Darstellung der relevanten Anatomie kann es kommen, wenn ein Ödem oder eine Adhäsion signifikanten Ausmaßes den Zugang zur Siebbeinhöhle verhindert. Da der geplante Statistikttest (McNemar-Test zur Differenz korrelierter Proportionen) Studienteilnehmer mit paarweise verbundenen Beobachtungswerten als Outcome erfordert, konnten 9 Studienteilnehmer nicht in den Test einbezogen werden. Evaluierbare Studienteilnehmer waren Patienten mit beidseitig beurteilbaren Nasennebenhöhlen.

<sup>b</sup> Augeninnendruck

<sup>c</sup> Exakte zweiseitige Konfidenzintervalle werden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

<sup>d</sup> Nach unabhängigem Gremium an Tag 30

<sup>e</sup> Nach klinischen Prüfern des jeweiligen Studienzentrums an Tag 30

<sup>f</sup> McNemar-Test wurde angewendet, um den zweiseitigen p-Wert auf Alpha-Ebene von 0,05 für alle Wirksamkeitseffekte zu ermitteln. Eine exakte Version wurde für Endpunkte mit < 20 diskordanten Paaren angewendet. Ein exakter Binomial-Test wurde angewendet, um den einseitigen p-Wert auf Alpha-Ebene von 0,025 für den primären Sicherheitsendpunkt zu ermitteln.

Bei der Studie ADVANCE handelte es sich um eine Open-Label-Studie mit einer einzelnen Kohorte aus 50 Patienten mit unilateraler oder bilateraler Siebbeinhöhlenerkrankung an 7 Studienzentren. Zu den Follow-up-Beurteilungen gehörten die endoskopische Untersuchung und das Scoring über 2 Monate, wobei das Patientensymptom-Scoring über 6 Monate erfolgte (Sinonasal Outcomes Test 22 (SNOT22), Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) und ein Total Nasal Symptom Score (TNSS)). Augenuntersuchungen bestanden aus einer Messung des Augeninnendrucks und einer Spaltlampeuntersuchung nach Erweiterung der Pupille auf Linsenübung bei Baseline und an Tag 30. Die Erfolgsrate der Implantatplatzierung betrug 100 %. Die beobachtete Rate der Bildung polypoiden Gewebes betrug nach 30 Tagen ungeachtet des Grades 10,0 % (9/90 Nasennebenhöhlen), die Rate der Adhäsionen 1,1 % (1/90 Nasennebenhöhlen) und die Rate der Lateralisierungen der mittleren Nasenmuschel 4,4 % (4/90 Nasennebenhöhlen). Bei 3 Patienten (6,0 %) wurden die Implantate aufgrund postoperativer, mit Verkrustung assoziierter Kopfschmerzen entfernt. Eines dieser Ereignisse wurde als mit der Vorrichtung im Zusammenhang stehend eingestuft und war das einzige unerwünschte Ereignis der Studie, das im Zusammenhang mit der Vorrichtung stand. Es zeigten sich in Bezug auf Linsenübung bzw. Augeninnendruck keinerlei klinisch signifikante Änderungen gegenüber der Baseline. Die mittleren Änderungen gegenüber der Baseline im RSDI-Gesamt-Score lagen bei -36,2 bis Tag 60 und -29,7 bis Tag 60 ( $p < 0,0001$ ). Für den SNOT 22 lagen die Änderungen bei -1,9 bzw. -1,7 ( $p < 0,0001$ ). Alle Änderungen gegenüber der Baseline in Bezug auf RSDI, SNOT 22 und TNSS waren statistisch signifikant ( $p < 0,0002$ ). Diese Änderungen spiegelten Verbesserungen bei den Symptomen der Patienten wider, die der Nasennebenhöhlenoperation mit Implantateinsetzung zuzuschreiben waren. Der inkrementelle Beitrag der Implantate zu diesen Verbesserungen wurde nicht untersucht.

Bei der Pilotstudie CONSENSUS II handelte es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, gleichzeitig kontrollierte Machbarkeitsstudie, an der 50 Patienten in 4 Studienzentren teilnahmen. Insgesamt erhielten 43 Patienten das 23 mm PROPEL Nasennebenhöhlenimplantat und 7 Patienten erhielten es in einer kürzeren Ausführung. Die Studie bediente sich eines intraindividuellen Kontrolldesigns zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit des PROPEL mini Nasennebenhöhlenimplantats beim Einsetzen nach einer Operation auf einer Nasennebenhöhlenseite verglichen mit einer Operation lediglich auf der kontralateralen Seite. Der primäre Wirksamkeitseffekt bestand in der Reduzierung der Notwendigkeit für postoperative Eingriffe bei Tag 30, die mittels videoendoskopischer Untersuchung durch einen unabhängigen, verblindeten Nasennebenhöhlenchirurgen festgestellt wurde. Ein postoperativer Eingriff stellte einen kombinierten Endpunkt dar, zu dem auch der operative Eingriff zur Behebung einer obstruktiven Adhäsion oder der Bildung von Narbengewebe (Grad 2 oder 3) in der Siebbeinhöhle und/oder die orale Steroidgabe zur Behandlung wiederkehrender Entzündungen oder polypoider Ödeme in der Siebbeinhöhle gehörten. Sekundäre Wirksamkeitseffekte der Häufigkeit und des Schweregrads der Adhäsion/Vernarbung, polypoiden Ödemen und Entzündungen wurden mittels endoskopischer Beurteilung durch klinische Prüfer in den Studienzentren bestimmt. Die Sicherheitsmaßnahmen bezüglich unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden während der 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst.

Die Studie PROGRESS (Mini-Kohortenstudie) ergab, dass das Einsetzen des PROPEL mini Implantats erfolgreich (Erfolgsrate der Implantatplatzierung von 100 %) und sicher verläuft und das Implantat die Notwendigkeit für einen postoperativen Eingriff in der Siebbeinhöhleöffnung an Tag 30 signifikant ( $p = 0,0070$ ) reduziert. Dies wurde von einem unabhängigen, verblindeten Prüfer beurteilt (siehe unten stehende Tabelle). Statistisch signifikante Reduzierungen der Notwendigkeit für einen postoperativen Eingriff ( $p < 0,0001$ ), der Notwendigkeit für orale Steroidgabe ( $p = 0,0015$ ), der Notwendigkeit für einen operativen Eingriff ( $p = 0,0225$ ), des Entzündungsgrads ( $p < 0,0001$ ) und der Rate der Okklusion/Restenose ( $p = 0,0002$ ) wurden außerdem bei Tag 30 beobachtet.

	N Evaluierbar <sup>a</sup>	Behandlungsgruppe (Beh.) (N=80)	Kontrollgruppe (N=80)	p-Wert <sup>f</sup>
<b>PRIMÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE<sup>g,h</sup></b>				
Notwendigkeit für einen postoperativen Eingriff, N (%)	67	26 (38,8%)	42 (62,7%)	0,0070
<b>SEKUNDÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE</b>				
Notwendigkeit für einen postoperativen Eingriff, N (%) <sup>b</sup>	79	13 (16,5%)	33 (41,8%)	< 0,0001
Notwendigkeit für eine orale Steroidgabe, N (%) <sup>b</sup>	79	12 (15,2 %)	27 (34,2 %)	0,0015
Notwendigkeit für einen operativen Eingriff, N (%) <sup>b</sup>	75	3 (4,0%)	12 (16,0%)	0,0225
Entzündung (100-VAS, mm), Mittelwert (SA) <sup>b</sup>	77	24,7 (27,02)	41,3 (29,34)	< 0,0001
Okklusion/Restenose, N (%) <sup>b</sup>	76	16 (21,1%)	35 (46,1%)	0,0002

<sup>a</sup> Neunundsechzig Patienten suchten die Studienzentren zur Untersuchung an Tag 30 auf, und es wurde jeweils eine endoskopische Aufzeichnung zur Beurteilung durch einen unabhängigen Prüfer erstellt. Allerdings wurden die Daten als fehlend eingestuft, wenn der Prüfer ein Video aufgrund suboptimaler Videoqualität oder unangemessener Darstellung der relevanten Anatomie nicht beurteilen konnten. Zu einer unangemessenen Darstellung der relevanten Anatomie kann es kommen, wenn ein Ödem oder eine Adhäsion signifikanten Ausmaßes den Zugang zur Siebbeinhöhle verhindert. Da der geplante Statistikttest (McNemar-Test zur Differenz korrelierter Proportionen) Patienten mit paarweise verbundenen Beobachtungswerten als Outcome erfordert, konnten 12 Patienten nicht in den Test einbezogen werden. Ein exakter Binomial-Test (McNemar-Test) wurde angewendet, um den zweiseitigen p-Wert auf Alpha-Ebene von 0,05 für den primären Wirksamkeitseffekt und andere kategorische Wirksamkeitseffekte zu ermitteln. Für alle konstanten Wirksamkeitsdaten wurden bezüglich der Scoring-Unterschiede im Seitenvergleich t-Tests durchgeführt.

<sup>b</sup> An Tag 30 mittels videoendoskopischer Untersuchung durch einen unabhängigen Prüfer ermittelt

<sup>c</sup> An Tag 30 durch klinische Prüfer ermittelt

<sup>d</sup> Anzahl der Patienten mit evaluierbaren Nasennebenhöhlen auf beiden Seiten

SA = Standardabweichung, VAS = visuelle Analogskala

## UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

### BEOBSACHTETE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

PROPEL mini ist eine kleinere Ausführung des PROPEL Nasennebenhöhlenimplantats. In drei prospektiven, in den USA durchgeführten klinischen Studien wurden an 205 Patienten insgesamt 400 PROPEL Nasennebenhöhlenimplantate untersucht. Bei 250 dieser 400 Implantate handelte es sich um Medikament freisetzende Implantate (bei 243 davon handelte es sich um das 23 mm lange PROPEL™ Nasennebenhöhlenimplantat und bei 7 um eine kürzere Ausführung, die nur im Rahmen der Pilotstudie erhältlich waren, beide Ausführungen enthielten 220 µg Mometasonfuroat). Bei 150 der 400 Implantate handelte es sich um Kontrollimplantate ohne Medikament (bei 143 davon handelte es sich um 23 mm lange Implantate und bei 7 um eine kürzere Ausführung, die nur im Rahmen der Pilotstudie erhältlich waren). Die allgemeine Inzidenzrate produktbezogener unerwünschter Ereignisse bei einer Zählung nach Patient betrug 1,5 %. Bei drei Patienten kam es zu produktbezogenen unerwünschten Ereignissen. Bei einem Ereignis handelte es sich um Kopfschmerzen mit Brennen in der Nase, bei den anderen zwei Ereignissen um rezidivierende Sinusitis. Alle drei Ereignisse klangen ohne Folgerscheinungen ab. Keiner der Patienten schied aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus der Studie aus, und in keiner der drei Studien kam es zu einem Todesfall.

Unerwünschte Ereignisse (unabhängig von einem Zusammenhang mit dem Implantat), die bei  $\geq 2$  % der Patienten aus allen drei Studien berichtet wurden, sind in der unten stehenden Tabelle dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse aus allen drei klinischen Studien (N = 205)	
Art des unerwünschten Ereignisses	Prozentsatz berichtender Patienten
Sinusitis	32,2
Kopfschmerz	5,4
Epistaxis	2,0
Bronchitis	2,0

Hinweis: Die Ereignisse bis Tag 60 der Machbarkeitsstudie und der Studie ADVANCE sowie bis Tag 90 der Studie ADVANCE II wurden tabellarisiert.

In der Studie PROGRESS (Mini-Kohortenstudie) mit 80 Patienten traten keine implantatbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse auf. Daraus ergab sich für implantatbezogene unerwünschte Ereignisse eine allgemeine Inzidenzrate von 0 %. Die klinischen Prüfer bestimmten, dass fünf unerwünschte Ereignisse (Kopfschmerz, Schwellung des linken oberen Augenlids, Epistaxis, rezidivierende chronische Sinusitis und erhöhter Nasennebenhöhlendruck) in unbestimmtem Zusammenhang mit dem Implantat stehen. Alle fünf Ereignisse klangen ohne Folgerscheinungen ab. Keiner der Patienten schied aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus der Studie aus, und es kam zu keinem Todesfall. Unerwünschte Ereignisse (unabhängig von einem Zusammenhang mit dem Implantat), die bei  $\geq 2$  % der Patienten aus der PROGRESS-Studie berichtet wurden, sind in der unten stehenden Tabelle dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (N = 80)	
Art des unerwünschten Ereignisses	Prozentsatz berichtender Patienten
Akute Sinusitis	15,0
Chronische Sinusitis	11,3
Kopfschmerz	11,3
Infektion der oberen Atemwege	6,3
Epistaxis	5,0
Benommenheit	5,0
Akute Otitis media	3,8

Unerwünschte Ereignisse (N = 80)	
Art des unerwünschten Ereignisses	Prozentsatz berichtender Patienten
Asthma	3,8
Verstopfte Nase	3,8
Lidödem	2,5
Influenza	2,5
Nasendpolypen	2,5
Nasopharyngitis	2,5
Ubelkeit	2,5

Hinweis: Die Ereignisse bis Tag 90 der PROGRESS-Studie wurden tabellarisiert.

## POTENZIELLE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Es wird antizipiert, dass die mit der Verwendung des PROPEL Nasennebenhöhlenimplantats assoziierten Risiken denen ähneln, die für Patienten bestehen, die ein Nasennebenhöhlenimplantat oder eine Tamponade erhielten. Die potenziell mit der Verwendung des PROPEL Implantats assoziierten Risiken sind:

- Vorzeitige Dislokation des Implantats oder der Implantatfragmente
- Verschlucken des Implantats oder von Implantatfragmenten
- Anhaften von Verkrustungen am Implantat oder das Vorhandensein des Implantats, was zu Schmerz-/Druckempfindungen und/oder Kopfschmerzen führt
- Aspiration kleiner Implantatfragmente (nicht im Rahmen klinischer Studien beobachtet)
- Fremdkörperreaktionen, darunter Bildung von Granulationsgewebe

Zu den potenziellen Risiken oder Nebenwirkungen, die mit intranasalem Mometasonfuroat assoziiert sind, gehören:

- Nasenreizung
- Übersensibilitätsreaktion
- intranasale Blutung
- lokalisierter Infektion (bakteriell, viral oder Pilzinfektion) in Nase oder Pharynx
- Brennen in der Nase
- trockene Nasenschleimhaut
- Anfälligkeit für Sekundärinfektionen durch Bakterien, Pilze oder Viren
- Glaukom/Anstieg des Augeninnendrucks
- Katarakte/Änderung der Linsenübung
- Kopfschmerz
- Pharyngitis

Mit Steroiden assoziierte potenzielle Risiken oder allgemeine Nebenwirkungen:

- Veränderung der HPA-Achse, darunter Wachstumsunterdrückung
- Immunsuppression
- Übersensibilitätsreaktionen
- Kopfschmerz
- Epistaxis
- Husten
- Erbrechen
- Candidiasis
- Glaukom/Anstieg des Augeninnendrucks
- Katarakte/Änderungen der Linsenübung
- Arthralgie
- Myalgie

Möglicherweise bestehen weitere potenzielle unerwünschte Wirkungen, die momentan nicht vorhersehbar sind.

Auf dem Produktetikett verwendete Symbole							
	Katalognummer		Nicht wiederverwenden		Verwendbar bis		30 °C Zimmertemperatur
	Chargennummer		Strahlensterilisiert		Vorsicht		Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden
	Nicht resterilisieren		Gebrauchsanweisung beachten		EU-Bevollmächtigter		Hersteller

## Produktinformationen

Intersect ENT, Inc. hat bei der Herstellung dieses Produkts angemessene Sorgfalt walten lassen. Intersect ENT, Inc. schließt jede Garantie, einschließlich ausdrücklicher und impliziter Garantien, basierend auf einem Rechtskonzept oder anderweitig, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf implizite Garantien zu Markttauglichkeit oder Eignung aus, da Handhabung und Lagerung dieses Produkts sowie Faktoren in Bezug auf den Patienten, die Diagnose, die Behandlung, die operativen Verfahren und andere Faktoren außerhalb des Einflussbereichs von Intersect ENT, Inc. liegen und dieses Produkt und die mit seiner Verwendung verbundenen Ergebnisse unmittelbar beeinflussen. Intersect ENT, Inc. haftet nicht für beiläufig entstandene oder Folgeschäden, Verluste oder Aufwendungen, die direkt oder indirekt aus der Verwendung dieses Produkts entstehen. Intersect ENT, Inc. übernimmt keine anderweitige oder zusätzliche Haftung oder Verantwortung im Zusammenhang mit diesem Produkt und autorisiert auch keine andere Person, für Intersect ENT, Inc. anderweitige oder zusätzliche Haftung oder Verantwortung im Zusammenhang mit diesem Produkt zu übernehmen.

Die Verwendung dieses Produkts im Rahmen einer Methode ist unter Umständen durch eines oder mehrere der US-Patente mit folgenden Nummern geschützt: 7.544.192, 7.662.141, 7.662.142, 7.713.255, 7.951.130, 7.951.131 und 7.951.133. In den USA und anderen Ländern zum Patent angemeldet.

2016© Intersect ENT Inc. Alle Rechte vorbehalten. INTERSECT ENT® and PROPEL® sind eingetragene Marken von Intersect ENT, Inc.

Intersect ENT Inc.  
1555 Adams Drive  
Menlo Park, CA 94025 USA  
[www.intersectENT.com](http://www.intersectENT.com)

EMERGO EUROPE  
Molenstraat 15  
2513 BH, Den Haag  
Niederlande

+1-650-641-2147  
CustomerService@intersectENT.com

**Italiano (IT)**

**LEGGERE ATTENTAMENTE TUTTE LE ISTRUZIONI PRIMA DELL'USO**

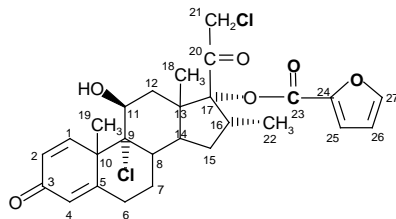
- STERILE:** Sterilizzato per irradiazione. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.  
**CONSERVAZIONE:** Il prodotto deve essere conservato a temperatura ambiente (circa 25 °C) con escursione massima 15-30 °C.  
**MONOUSO:** Il prodotto è fornito sterile ed è esclusivamente monouso.

**DESCRIZIONE DEL PRODOTTO**

L'impianto bioassorbibile per seno paranasale PROPEL® mini fornisce un rilascio prolungato di mometasone furoato. Per inserire l'impianto viene fornito un sistema di posizionamento.

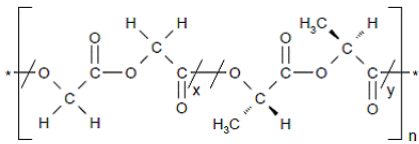
**Descrizione del farmaco**

L'impianto per seno paranasale PROPEL mini contiene mometasone furoato (ingrediente attivo), un corticosteroide sintetico con azione antinfiammatoria. Il mometasone furoato è una polvere di colore bianco o biancastro. Il nome chimico è 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diidrossi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2-furoato), con formula minima C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub> e peso molecolare pari a 521,43 g/mol. Il mometasone furoato è un farmaco idrofobico, ossia praticamente insolubile in acqua, ed è stabile in condizioni acquose, acide e ossidative. Inoltre, può degradare in condizioni ad elevata basicità, temperatura o radiazione elettromagnetica (fotolisi). La struttura chimica è illustrata di seguito. Il farmaco è incorporato in una matrice di polimeri bioassorbibili, contenente poli(D,L-lattide-co-glicolide) e glicole polietilenico (ingredienti inattivi) che fornisce un rilascio graduale del farmaco.



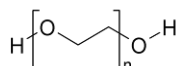
Struttura chimica del mometasone furoato

Gli ingredienti inattivi sull'impianto per seno paranasale sono poli(D,L-lattide-co-glicolide) e glicole polietilenico. Il poli(D,L-lattide-co-glicolide) è un polimero biodegradabile amorfo. La struttura chimica è illustrata di seguito.



Struttura chimica del poli(D,L-lattide-co-glicolide)

Il glicole polietilenico è un composto di polietere idrofilo altamente flessibile. È atossico e non immunogenico. La struttura chimica è illustrata di seguito.

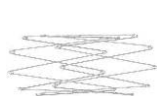


Struttura chimica del glicole polietilenico

**Descrizione dei componenti dell'impianto**

L'impianto PROPEL mini è realizzato in copolimero bioassorbibile sintetico, poli(D,L-lattide-co-glicolide) (PLG).

L'impianto è bioassorbibile ed è realizzato per adattarsi alle dimensioni e alla variabilità dell'anatomia dei seni frontali o etmoidali post-chirurgica. Una volta inserito, l'impianto è destinato a bloccarsi automaticamente contro le mucose del seno allargato chirurgicamente per mantenere la pervietà del seno ed erogare il farmaco nelle mucose. L'impianto PROPEL mini deve essere inserito da un medico sotto visualizzazione endoscopica. Mediante un sistema di posizionamento si accede al seno frontale o etmoidale per inserire l'impianto. Per facilitare il crimpaggio e l'inserimento dell'impianto nel sistema di posizionamento sono forniti una crimpatrice, uno strumento di caricamento e un imbuto.



Lunghezza dell'impianto nominale = 16 mm



Crimpatrice



Strumento di caricamento



Imbuto



Punta distale = 4 mm  
 Lunghezza della guaina del sistema di posizionamento = 110 mm

**INDICAZIONI E UTILIZZO PREVISTO**

L'impianto per seno paranasale PROPEL mini è destinato all'utilizzo in pazienti di almeno 18 di età in seguito a chirurgia dei seni etmoidali/frontali per mantenere la pervietà dell'apertura dei seni. Inoltre, l'impianto separa/dilata i tessuti delle mucose circostanti, stabilizza il turbinato medio, evita ostruzioni causate da aderenze e riduce l'infiammazione. L'impianto riduce la necessità di interventi post-operatori quali lisi chirurgica delle aderenze e/o utilizzo di steroidi orali.

**CONTROINDICAZIONI**

- L'utilizzo dell'impianto per seno paranasale PROPEL mini è controindicato nei seguenti pazienti:
- Pazienti con intolleranza sospetta o confermata al mometasone furoato.
  - Pazienti con ipersensibilità nota ai copolimeri di lattide, glicolide o caprolattone.

**AVVERTENZE**

- Lo stent per seno e il sistema di posizionamento PROPEL mini sono esclusivamente monouso. Non riutilizzare, ricondizionare o risterilizzare. Il riutilizzo, il ricondizionamento e la risterilizzazione potrebbero compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o comportarne il guasto, con rischio di lesioni al paziente. Il riutilizzo, il ricondizionamento e la risterilizzazione possono anche creare un rischio di contaminazione del dispositivo e/o causare un'infezione al paziente, tra cui, a titolo esemplificativo, la trasmissione di patologie infettive tra un paziente e l'altro. La contaminazione del dispositivo potrebbe causare lesioni o patologie al paziente.
- Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

**PRECAUZIONI**

- È necessario prestare particolare attenzione per evitare di piegare, curvare o danneggiare l'impianto.
- L'impianto non è progettato per essere modificato dal medico
- e per essere compresso e caricato nel sistema di posizionamento più di due volte.
- Inoltre, deve essere posizionato sotto visualizzazione endoscopica.
- L'impianto non presenta proprietà antimicrobiche.
- Potrebbe verificarsi una reazione a un corpo estraneo come per la maggior parte dei supporti chirurgici.
- In rari casi, la condizione fisiologica associata alla chirurgia dei seni paranasali, sia con sia senza impianti o materiali specifici, potrebbe comportare un rischio di sindrome da shock tossico (Toxic Shock Syndrome, TSS).
- Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia dell'impianto in pazienti pediatrici non sono state determinate.
- Gravidanza e allattamento: la sicurezza e l'efficacia dell'impianto in gravidanza o allattamento non sono state determinate.

**INFORMAZIONI SUL FARMACO**

**MECCANISMO DI AZIONE:** è stato rilevato che i corticosteroidi hanno un'ampia gamma di effetti su diversi tipi di cellule (ad es. mastociti, eosinofili, neutrofilii, macrofagi e linfociti) e mediatori (ad es. istamina, eicosanoidi, leucotrieni e citochine) coinvolti nell'infiammazione. Il meccanismo preciso delle proprietà antinfiammatorie del mometasone furoato eluito non è noto.

**FARMACOCINETICA:** l'impianto per seno paranasale PROPEL è stato sottoposto a test farmacocinetico. In seguito al posizionamento bilaterale dell'impianto a eluizione di farmaco PROPEL dopo l'intervento ai seni paranasali per la sinusite cronica e un successivo prelievo ematico eseguito al mattino una volta alla settimana per 4 settimane in 5 pazienti adulti, le concentrazioni di mometasone furoato nel plasma non erano quantificabili in alcun momento. Le concentrazioni medie di cortisolo non rientravano nei normali limiti.

**INTERAZIONI CON I FARMACI**

Non è stato condotto alcuno studio di interazione tra farmaci con l'impianto.

**CANCEROGENICITÀ, GENOTOSSICITÀ E TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA**

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine su animali per valutare il potenziale di cancerogenicità dell'impianto.

**GRAVIDANZA**

Non esistono studi controllati in donne in stato di gravidanza che utilizzano l'impianto per seno paranasale PROPEL mini. L'impianto per seno paranasale PROPEL mini deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi.

**ALLATTAMENTO**

Non è noto se il mometasone furoato sia secreto nel latte materno. Poiché altri corticosteroidi sono escreti nel latte materno, l'impianto PROPEL mini deve essere utilizzato solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

**DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE**

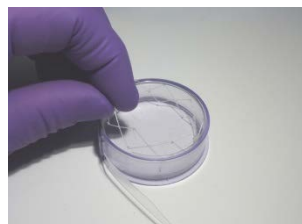
Ciascun impianto PROPEL mini contiene 370 µg di mometasone furoato che viene rilasciato gradualmente nel tempo.

**ISTRUZIONI PER L'USO**

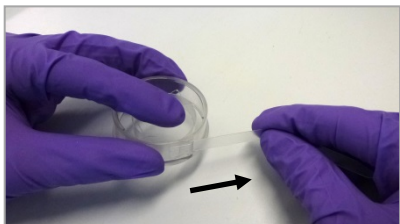
1. Rimuovere l'impianto e il sistema di posizionamento dalla confezione protettiva utilizzando una tecnica sterile. Ispezionare per individuare eventuali danni. Nota: assicurarsi che l'imbuto sia fissato all'estremità distale del sistema di posizionamento.
2. L'impianto deve essere compresso e caricato nella punta del sistema di posizionamento prima dell'uso.
  - a. Estrarre lo stent dal relativo supporto.
  - b. Collocare delicatamente lo stent nella crimpatrice. Iniziare posizionando un lato dello stent nella crimpatrice, sulla parte opposta della linguetta a strappo della cinghia. Spostare delicatamente l'altro lato nella crimpatrice finché non viene collocato contro la base della crimpatrice.
  - c. Afferrare la crimpatrice con una mano con l'apertura rivolta verso l'alto.
  - d. Tirare lentamente la cinghia con l'altra mano finché lo stent non viene completamente crimpato. Per facilitare il processo di crimpatura, guidare l'impianto con il dito indice comprimendolo radialmente all'interno della cinghia. Assicurarsi di tirare la cinghia parallelamente alla base della crimpatrice.
  - e. Rimuovere delicatamente lo stent compresso dalla crimpatrice con tre dita.
  - f. Inserire l'impianto compresso nell'imbuto collegato alla punta distale del sistema di posizionamento.
  - g. Utilizzare lo strumento di caricamento per premere lo stent oltre l'apertura dell'imbuto.
  - h. Rimuovere attentamente l'imbuto tenendo conto di non spostare l'impianto dalla punta del sistema di posizionamento. Se l'impianto inizia ad allontanarsi dalla punta durante la rimozione dell'imbuto, sostituire l'imbuto e premere delicatamente la punta del sistema di posizionamento per mantenere l'impianto in posizione.

**ATTENZIONE:** non lasciare l'impianto PROPEL mini crimpato per più di tre minuti prima del posizionamento.

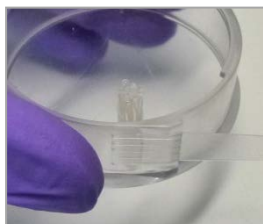
- i. L'impianto può essere compresso e caricato nella punta del sistema di posizionamento fino a due volte. L'impianto può essere compresso la seconda volta utilizzando la crimpatrice (espandendo la cinghia all'interno della crimpatrice e ripetendo le fasi indicate in precedenza).



Fase 2b



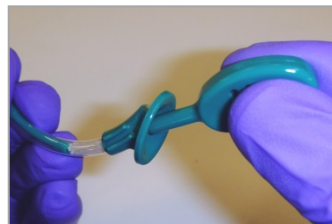
Fase 2c e 2d



Fase 2e



Fase 2g



Fase 4b

3. Per un'adeguata visualizzazione, assicurare l'emostasi nelle cavità dei seni operati prima dell'inserimento. Fare avanzare il sistema di posizionamento nella cavità del seno utilizzando una visualizzazione endoscopica.
4. Per inserire l'impianto nel seno etmoidale:
  - a. Assicurarsi di orientare il sistema di posizionamento in modo che la punta distale sia curvata in alto verso la parete posteriore della cavità del seno.
  - b. Allineare la punta distale dello stantuffo verde con il bordo anteriore del turbinato medio.
  - c. Inserire l'impianto premendo lo stantuffo ed estraendo contemporaneamente il sistema di posizionamento.
  - d. Confermare il posizionamento finale mediante visualizzazione endoscopica. Confermare i circuiti prossimali dell'allineamento dell'impianto con il bordo anteriore del turbinato medio. Confermare che l'impianto sia ben posizionato sul tessuto per massimizzare l'erogazione del farmaco. Per regolare la posizione dell'impianto, utilizzare gli strumenti chirurgici standard.
5. Per inserire l'impianto dell'apertura nel seno frontale:
  - a. Assicurarsi di orientare il sistema di posizionamento in modo che la punta distale sia curvata in alto verso il seno frontale.
  - b. Far avanzare la punta distale del sistema di posizionamento verso il seno frontale.
  - c. Inserire l'impianto premendo lo stantuffo ed estraendo contemporaneamente il sistema di posizionamento.
  - d. Confermare il posizionamento finale mediante visualizzazione endoscopica. Confermare che i circuiti dell'impianto supportino l'apertura del seno frontale. Confermare che l'impianto sia ben fissato al tessuto per massimizzare l'erogazione del farmaco. Per regolare la posizione dell'impianto, utilizzare gli strumenti chirurgici standard.

**Cure post-operatorie:**

- In quanto parte delle cure post-operatorie di routine, si consiglia un utilizzo frequente di spray, risciacqui o irrigazioni di soluzione salina per mantenere l'idratazione dell'impianto.
- Il debridement di routine può essere eseguito come parte delle cure post-operatorie standard.
- L'impianto può essere rimosso a discrezione del medico mediante aspirazione, forcipe o altri strumenti chirurgici.

PROPEL® mini  
Impianto a rilascio di mometasone furoato, 370 µg  
Istruzioni per l'uso

**SPERIMENTAZIONI CLINICHE**

PROPEL mini è una versione più piccola dell'impianto per seno paranasale PROPEL. L'efficacia e la sicurezza dell'impianto PROPEL, quando utilizzato in pazienti adulti affetti da sinusite cronica che si sottopongono a chirurgia funzionale endoscopica dei seni paranasali (Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS), sono state analizzate in tre sperimentazioni cliniche prospettiche condotte negli Stati Uniti su un totale di 205 pazienti. Le principali informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia derivano dalla sperimentazione clinica ADVANCE II e sono supportate dalla sperimentazione clinica ADVANCE e dallo studio pilota CONSENSUS II. In tutti e tre gli studi, il posizionamento dell'impianto avveniva in seguito a etmoidectomia. Gli impianti sono stati correttamente posizionati in un totale di 400 seni nei 205 pazienti. Dei 400 impianti, 16 (4%) sono stati rimossi e riposizionati immediatamente dopo l'esecuzione, a causa di un'apposizione non ottimale, sporgenze incrociate o rimozione involontaria, mentre 3 (0,8%) sono stati danneggiati durante la preparazione. In questi 3 casi, è stato utilizzato con successo un nuovo impianto.

Lo studio ADVANCE II era uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato simultaneamente che ha arruolato 105 pazienti in 11 centri di studio. Lo studio ha utilizzato un design del controllo intra-paziente per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'impianto per seno paranasale PROPEL rispetto alla versione del controllo senza farmaco dell'impianto. L'endpoint di efficacia primario era la riduzione della necessità di interventi post-operatori al Giorno 30, determinati dalle endoscopie su video analizzate da un pannello di chirurghi nasosinusali indipendenti, in cieco. L'intervento post-operatorio era un endpoint composito che includeva un intervento chirurgico necessario per separare un'adesione e/o un intervento con steroidi orali per risolvere infiammazioni dei seni etmoidali ricorrenti, edemi e/o ricomparsa di polipi. Ulteriori endpoint di efficacia sono stati determinati da una valutazione endoscopica eseguita da ricercatori clinici presso centri di studio.

L'endpoint di sicurezza principale era la sicurezza oculare definita come assenza di elevazione sostenuta clinicamente significativa ( $\geq 10$  mm Hg) della pressione endoculare fino al Giorno 90. Le indagini oculari includevano anche una valutazione di variazioni del cristallino o sviluppo di opacità dello stesso.

Il tasso di successo dell'impianto PROPEL era del 100%. L'endpoint di efficacia primario è stato soddisfatto dimostrando una riduzione statisticamente significativa dell'esigenza di interventi post-operatori al Giorno 30 ( $p = 0,0280$ ). Non sono stati registrati miglioramenti clinicamente significativi della pressione endoculare né cambiamenti clinicamente significativi delle opacità del cristallino rispetto al basale. Nello studio non è stato riportato alcun aumento significativo della pressione endoculare.

		Trattamento	Controllo	Differenza/valore p <sup>a</sup> (Ctrl - Tx)
Numero di pazienti nella popolazione ITT	N	105	105	
<b>RISULTATI DELL'EFFICACIA PRINCIPALE<sup>5</sup></b>	Valutabile*	N (%)	N (%)	
Intervento post-operatorio	96	32 (33,3%)	45 (46,9%)	13 (13,5%)/0,0280
<b>RISULTATI DELL'EFFICACIA SECONDARIA<sup>6</sup></b>	Valutabile*	N (%)	N (%)	
Poliposi di Frank (gradi 2 e 3) <sup>7</sup>	85	16 (18,8%)	29 (34,1%)	13 (15,3%)/0,0023
<b>RISULTATI DELL'EFFICACIA SECONDARIA*</b>	Valutabile*	N (%)	N (%)	
Poliposi di Frank (gradi 2 e 3)	104	4 (3,8%)	8 (7,7%)	4 (3,9%)/0,3437
Laterizzazione del turbinato medio	105	2 (1,9%)	7 (6,7%)	5 (4,8%)/0,1250
Adesioni significative	104	5 (4,8%)	13 (12,5%)	8 (7,7%)/0,0386

\*Tutti i pazienti sono tornati per la visita del Giorno 30 e si sono sottoposti a un'endoscopia registrata per la valutazione di un pannello indipendente. Tuttavia, i dati venivano ritenuti mancanti se il pannello non era in grado di classificare un video a causa della scarsa qualità o di un'acquisizione di immagini inadeguata dell'anatomia pertinente. Un'acquisizione di immagini inadeguata dell'anatomia pertinente può avvenire in presenza di edema significativo oppure se un'adesione impedisce l'accesso al seno etmoidale. Poiché il test statistico pianificato (test di McNemar di proporzioni correlate) richiede soggetti con un paio di esiti osservati, 9 soggetti non sono stati inclusi nel test. I soggetti idonei alla valutazione erano quelli con seni valutabili su entrambi i lati.

\*\*Pressione endoculare

\*\*\*Gli intervalli di confidenza bilaterali esatti sono calcolati dal metodo di Clopper e Pearson.

<sup>4</sup>Da un pannello indipendente il Giorno 30

<sup>5</sup>Da ricercatori clinici in sede il Giorno 30

<sup>6</sup>Il test di McNemar è stato utilizzato per ottenere un valore p bilaterale a livello alfa di 0,05 per tutti gli endpoint di efficacia; un'esatta versione è stata utilizzata per endpoint con <20 coppie discordanti; un test binomiale esatto è stato utilizzato per ottenere un valore p unilaterale a livello alfa di 0,025 per l'endpoint di sicurezza principale.

Lo studio ADVANCE era una sperimentazione in aperto a singola coorte per cui sono stati arruolati 50 pazienti con disturbo dei seni etmoidali unilaterale o bilaterale presso 7 centri di studio. Le valutazioni di follow-up includevano un esame endoscopico e una valutazione a 2 mesi, con valutazione dei sintomi del paziente eseguita nell'arco di 6 mesi (Sinonasal Outcomes Test 22 (SNOT22), Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) e uno strumento di valutazione totale dei sintomi nasali (Total Nasal Symptom Scoring Instrument, TNSS). Gli esami oculari consistevano nella misurazione IOP e un esame con lampada a fessura con dilatazione per le opacità del cristallino al basale e al Giorno 30. Il tasso di successo dell'impianto era del 100%. Il tasso osservato di formazione di tessuto polipoide di qualsiasi grado a 30 giorni era del 10,0% (9/90 seni); adesioni 1,1% (1/90 seni) e una laterizzazione del turbinato medio del 4,4% (4/90 seni). Gli impianti sono stati rimossi in 3 pazienti (6,0%) a causa di cefalee post-operatorie associate al crusting. Uno di questi eventi era considerato correlato al dispositivo ed era l'unico evento avverso correlato al dispositivo osservato nello studio. Non sono state registrate variazioni clinicamente significative nelle opacità del cristallino dal basale o IOP. Le variazioni medie dal basale al Giorno 60 e 6 mesi nel punteggio RSDI totale erano -36,2 e -29,7, rispettivamente ( $p < 0,0001$ ). Per lo SNOT 22, le modifiche erano -1,9 e -1,7, rispettivamente ( $p < 0,0001$ ). Tutte le modifiche dal basale in RSDI, SNOT 22 e TNSS sono risultate statisticamente significative ( $p < 0,0002$ ). Tali modifiche riflettono miglioramenti nei sintomi del paziente attribuibili alla chirurgia dei seni con posizionamento di un impianto. Il contributo incrementale degli impianti di questi miglioramenti non è stato analizzato.

Lo studio pilota CONSENSUS II era una sperimentazione di fattibilità randomizzata, in doppio cieco, controllata simultaneamente per cui sono stati arruolati 50 pazienti in 4 centri di studio. Un totale di 43 pazienti ha ricevuto l'impianto per seno paranasale PROPEL di 23 mm e 7 pazienti hanno ricevuto una versione più corta. Lo studio ha utilizzato un design del controllo intra-paziente per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'impianto per seno paranasale PROPEL a eluzione di farmaco rispetto alla versione del controllo non a eluzione di farmaco dell'impianto. Trentotto pazienti sono stati arruolati in questo gruppo e hanno ricevuto gli impianti di 23 mm. L'altro gruppo di pazienti (N = 5) ha ricevuto impianti a eluzione di farmaco bilaterale per valutare la sicurezza sistemica (descritto nella sezione Informazioni sui farmaci). Il tasso di successo dell'impianto era del 100%. L'impianto a eluzione di farmaco ha fornito una riduzione statisticamente significativa dell'infiammazione del seno etmoidale, valutato utilizzando una scala analogica visiva di 100 mm, rispetto all'impianto di controllo al Giorno 21 (23,2 mm rispetto a 35,3 mm;  $p = 0,0032$ ). Inoltre, sono state osservate riduzioni statisticamente significative dell'infiammazione al Giorno 30 (20,2 mm rispetto a 30,1 mm;  $p = 0,0011$ ) e al Giorno 45 (15,9 mm rispetto a 24,0 mm;  $p = 0,0022$ ). Rispetto al controllo, l'impianto a eluzione di farmaco ha ridotto la frequenza della laterizzazione del turbinato medio, adesioni significative e la formazione di tessuto polipoide fino al Giorno 30.

L'efficacia e la sicurezza dell'impianto per seno paranasale PROPEL mini, quando posizionato nell'apertura del seno frontale (FSO), in seguito a chirurgia dei seni frontali in pazienti affetti da sinusite cronica sono state valutate in una sperimentazione clinica condotta negli Stati Uniti. Lo studio PROGRESS era uno studio prospettico, randomizzato, in cieco, controllato per cui sono stati arruolati 80 pazienti in 11 centri di studio. Lo studio ha utilizzato un disegno con controllo intra-paziente per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'impianto per seno paranasale PROPEL mini quando posizionato in seguito a un intervento chirurgico su un solo seno rispetto alla sola chirurgia sull'estremità controllata. L'endpoint di efficacia principale era la riduzione della necessità di interventi post-operatori al Giorno 30, come definito da un chirurgo nasosinusale in cieco indipendente, in base all'analisi di un'endoscopia su video. L'intervento post-operatorio era un endpoint composito che includeva un intervento chirurgico necessario per eseguire il debridement di adesioni ostruttive o formazione di tessuto cicatriziale (di grado 2 o 3) nell'FSO, e/o l'intervento con steroidi orali ha garantito la risoluzione dell'infiammazione ricorrente o dell'edema polipoide nella rientranza frontale/FSO. Gli endpoint di efficacia secondaria di frequenza e gravità di adesione/cicatizzazione, edema polipoide e infiammazione sono stati determinati endoscopicamente da un revisore indipendente e ricercatori clinici presso centri di studio. Le misure di sicurezza degli eventi avversi e degli eventi avversi gravi sono state registrate in un periodo di follow-up di 90 giorni.

Lo studio PROGRESS (mini coorte) ha dimostrato che il posizionamento dell'impianto PROPEL mini nell'FSO ha avuto esito positivo (collocazione dell'impianto 100%), nonché sicuro ed efficace nella significativa riduzione ( $p = 0,0070$ ) della necessità di interventi post-operatori nell'FSO al Giorno 30, come giudicato da un revisore indipendente, in cieco (vedere la tabella seguente). Al Giorno 30, i ricercatori clinici hanno anche osservato una riduzione statisticamente significativa della necessità di interventi post-operatori ( $p < 0,0001$ ), una riduzione statisticamente significativa della necessità di interventi con steroidi orali ( $p = 0,0015$ ), della necessità di interventi chirurgici ( $p = 0,0225$ ), del grado di infiammazione ( $p < 0,0001$ ) e del tasso di occlusione/restenosi ( $p = 0,0002$ ).

	N valutabile <sup>5</sup>	Trattamento (Tx) (N = 80)	Controllo (Ctrl) (N = 80)	valore p <sup>1</sup>
<b>RISULTATI DELL'EFFICACIA PRINCIPALE<sup>2,3</sup></b>				
Necessità di interventi post-operatori, N (%)	67	26 (38,8%)	42 (62,7%)	0,0070
<b>RISULTATI DELL'EFFICACIA SECONDARIA</b>				
Necessità di interventi post-operatori, N (%) <sup>b</sup>	79	13 (16,5%)	33 (41,8%)	< 0,0001
Necessità di interventi con steroidi orali, N (%) <sup>b</sup>	79	12 (15,2%)	27 (34,2%)	0,0015
Necessità di interventi chirurgici, N (%) <sup>b</sup>	75	3 (4,0%)	12 (16,0%)	0,0225
Infiammazione (100-VAS, mm), Media (DS) <sup>b</sup>	77	24,7 (27,02)	41,3 (29,34)	< 0,0001
Occlusione/Restenosi, N (%) <sup>b</sup>	76	16 (21,1%)	35 (46,1%)	0,0002

<sup>1</sup>Tutti i pazienti sono tornati per la visita del Giorno 30 e si sono sottoposti a un'endoscopia registrata per la valutazione di un revisore indipendente. Tuttavia, i dati venivano ritenuti mancanti se il revisore non era in grado di classificare un video a causa della scarsa qualità o di un'acquisizione di immagini inadeguata dell'anatomia pertinente. Un'acquisizione di immagini inadeguata dell'anatomia pertinente può verificarsi in presenza di edema significativo oppure un'adesione impedisce l'accesso al seno frontale. Poiché il test statistico pianificato (test di McNemar di proporzioni correlate) richiede pazienti con un paio di esiti osservati, 12 pazienti non sono stati inclusi nel test. Il test binomiale esatto di McNemar è stato utilizzato per ottenere il valore p bilaterale a livello alfa di 0,05 per l'endpoint di efficacia principale e altri endpoint di efficacia categorica; i test T sono stati eseguiti per tutti i dati di efficacia continua sulla differenza lato-lato in punteggi.

<sup>2</sup> Determinata il Giorno 30 dal revisore indipendente in base alla revisione di un'endoscopia su video

<sup>3</sup> Determinata il Giorno 30 da ricercatori clinici

<sup>4</sup> Numero di pazienti con seni valutabili su entrambi i lati

<sup>5</sup> DS = Deviazione standard, VAS = Visual Analog Scale (Scala analogica visiva)

**EVENTI AVVERSI**

**EVENTI AVVERSI OSSERVATI**

PROPEL mini è una versione più piccola dell'impianto per seno paranasale PROPEL. In tre sperimentazioni cliniche prospettiche condotte negli Stati Uniti e che includevano 205 pazienti, è stato studiato un totale di 400 impianti PROPEL. Di questi 400 impianti, 250 erano a eluzione di farmaco (243 erano impianti PROPEL™ da 23 mm e 7 erano una versione più corta contenente 220 µg di mometasone furoato, disponibili solo nello studio pilota) e 150 erano impianti di controllo senza eluzione (143 erano impianti di lunghezza pari a 23 mm e 7 in cui era disponibile solo una versione più corta nello studio pilota). Il tasso di incidenza complessiva di eventi avversi correlati al prodotto su un conteggio per paziente era dell'1,5%; tre pazienti hanno riscontrato eventi avversi correlati al prodotto. Un evento riguardava una cefalea con ustione nasale e due riguardavano sinusiti ricorrenti. Tutti i tre eventi si sono risolti senza lasciare conseguenze. Nessun paziente ha abbandonato lo studio a causa di un evento avverso e durante le tre sperimentazioni non si è verificato alcun decesso.

Gli eventi avversi (indipendentemente dalla relazione con l'impianto) segnalati nel  $\geq 2\%$  dei pazienti in tutte le tre sperimentazioni sono visualizzati nella tabella seguente.

Eventi avversi di tutte e tre le sperimentazioni cliniche (N = 205)	
Tipo di evento avverso	Percentuale di segnalazioni dei pazienti
Sinusite	32,2
Cefalea	5,4
Epistassi	2,0
Bronchite	2,0

Nota: gli eventi sono stati elencati in tabella fino al Giorno 60 nella sperimentazione di fattibilità e nello studio ADVANCE e fino al Giorno 90 nello studio ADVANCE II.

Nello studio PROGRESS (mini coorte) con 80 pazienti, non sono stati registrati eventi avversi gravi correlati all'impianto o eventi avversi, comportando un tasso di incidenza complessivo dello 0% degli eventi avversi correlati all'impianto. Cinque eventi avversi (cefalea, gonfiore della palpebra superiore sinistra, epistassi, sinusite cronica ricorrente e aumentata pressione del seno) sono stati giudicati da ricercatori clinici come eventi a relazione indeterminata all'impianto. Tutti i 5 eventi si sono risolti senza lasciare conseguenze. Nessun paziente ha abbandonato lo studio a causa di un evento avverso e non si è verificato alcun decesso durante questo studio clinico. Gli eventi avversi (indipendentemente dalla relazione con l'impianto) segnalati nel  $\geq 2\%$  dei pazienti nello studio PROGRESS sono visualizzati nella tabella seguente.

Eventi avversi (N = 80)	
Tipo di evento avverso	Percentuale di segnalazioni dei pazienti
Sinusite acuta	15,0
Sinusite cronica	11,3
Cefalea	11,3
Infezione delle vie respiratorie superiori	6,3
Epistassi	5,0
Presincope	5,0
Otite acuta media	3,8

Eventi avversi (N = 80)	
Tipo di evento avverso	Percentuale di segnalazioni dei pazienti
Asma	3,8
Congestione nasale	3,8
Edema della palpebra	2,5
Influenza	2,5
Polipi nasali	2,5
Nasofaringite	2,5
Nausea	2,5

Nota: gli eventi sono stati elencati in tabella fino al Giorno 90 nello studio PROGRESS.

**POTENZIALI EVENTI AVVERSI**

- I rischi associati all'uso dell'impianto PROPEL sono indicati preliminarmente come simili a quelli insorti in pazienti che si sottopongono a posizionamento di impianti o materiali nel seno. I rischi potenzialmente associati all'utilizzo dell'impianto PROPEL sono:
- Spostamento prematuro dell'impianto o di frammenti di impianto
  - Ingestione dell'impianto o di frammenti di impianto
  - Dolore/pressione/cefalea possono derivare dall'aderenza di crusting a, o presenza dell'impianto
  - Aspirazione di piccoli frammenti di impianto (non osservati durante sperimentazioni cliniche)
  - Risposta a corpo estraneo, tra cui formazione di tessuto granulare

- Potenziali rischi o effetti collaterali associati al rilascio intranasale di mometasone furoato includono:
- irritazione nasale
  - reazione da ipersensibilità
  - emorragia intranasale
  - infezione localizzata (batterica, fungina o virale) nel naso o nella faringe
  - ustione nasale
  - secchezza nasale
  - suscettibilità a infezioni secondarie dovute a batteri, funghi o virus
  - glaucoma/aumento della pressione endoculare
  - cataratta/variazione delle opacità del cristallino
  - cefalea
  - faringite

- Potenziali rischi o effetti collaterali generali associati agli steroidi:
- alterazione dell'asse HPA, tra cui soppressione della crescita
  - immunosoppressione
  - reazioni da ipersensibilità
  - cefalea
  - epistassi
  - tosse
  - vomito
  - candidosi
  - glaucoma/aumento della pressione endoculare
  - cataratta/variazione delle opacità del cristallino
  - artralgia
  - mialgia

Potrebbero essere presenti altri potenziali effetti avversi che si verificano in maniera attualmente imprevedibile.

Simboli utilizzati sull'etichetta del prodotto									
	Numero catalogo		Esclusivamente monouso		Data di scadenza	15 °C 30 °C	Temperatura ambiente		Numero di assistenza clienti
	Codice lotto		Sterilizzato per irradiazione		Attenzione		Non utilizzare se il pacchetto è danneggiato		
	Non ristilizzare		Consultare le Istruzioni per l'uso		Rappresentante autorizzato per la Comunità Europea		Produttore		

**Divulgazione delle informazioni sul prodotto**

Intersect ENT, Inc. ha esercitato un'attenzione ragionevole nella produzione di questo prodotto. Intersect ENT, Inc. esclude tutte le garanzie, esplicite o implicite, per effetto di legge o altro, tra cui, a titolo esemplificativo, qualsiasi garanzia implicita di commerciabilità o idoneità, in quanto la manipolazione e la conservazione del prodotto, nonché i fattori relativi al paziente, alla diagnosi, al trattamento, alle procedure chirurgiche e altre questioni al di fuori del controllo di Intersect ENT, Inc., influiscono direttamente sul prodotto e sui risultati ottenuti da quest'ultimo. ENT, Inc. non sarà responsabile di eventuali perdite incidentali o conseguenti, danni o spese, derivanti direttamente o indirettamente dall'uso del prodotto. Intersect ENT, Inc. non presuppone né autorizza altre persone a presuppone per suo conto, qualsiasi altra responsabilità in correlazione al prodotto.

L'utilizzo del prodotto in un metodo potrebbe essere coperto da uno o più brevetti degli Stati Uniti n. 7,544,192, 7,662,141, 7,662,142, 7,713,255, 7,951,130, 7,951,131 e 7,951,133. Altri brevetti in attesa di conferma degli Stati Uniti e altri Paesi.

2016 © Intersect ENT Inc. Tutti i diritti riservati. INTERSECT ENT® e PROPEL® sono marchi registrati di Intersect ENT, Inc.

Intersect ENT Inc.  
1555 Adams Drive  
Menlo Park, CA 94025 USA  
[www.intersectENT.com](http://www.intersectENT.com)



EMERGO EUROPA  
Molenstraat 15  
2513 BH, The Hague  
Paesi Bassi

+1-650-641-2147  
CustomerService@intersectENT.com

# PROPEL® Mini

(implant de furoate de mométasone, 370 µg)

## Mode d'emploi

### Français (FR)

#### LIRE ATTENTIVEMENT TOUTES LES INSTRUCTIONS AVANT TOUTE UTILISATION

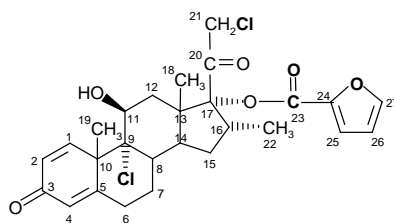
**STÉRILE :** Stérilisation par irradiation. À ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.  
**STOCKAGE :** Le produit doit être stocké à température ambiante (environ 25 °C) avec des variations autorisées de 15 à 30 °C.  
**USAGE UNIQUE :** Le produit est fourni stérile et pour un usage exclusivement unique.

#### DESCRIPTION DU PRODUIT

L'implant PROPEL® mini est introduit au niveau des sinus pour libérer en continu du furoate de mométasone, via un implant sinusal bioabsorbable. Un système d'administration est fourni pour insérer l'implant.

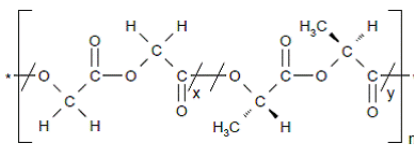
#### Description du constituant médicamenteux

L'implant sinusal PROPEL mini contient du furoate de mométasone (ingrédient actif), un corticostéroïde synthétique doté d'une activité anti-inflammatoire. Le furoate de mométasone est une poudre blanche à blanc cassé. La dénomination chimique est 9 $\alpha$ ,21-dichloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione 17-(2-furoate), avec pour formule empirique C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, et un poids moléculaire de 521,43 g/mol. Le furoate de mométasone est un médicament hydrophobe, qui est pratiquement insoluble dans l'eau. Le furoate de mométasone (FM) est stable dans des conditions aqueuses, acides et oxydatives. Le FM peut se dégrader dans des conditions basiques, thermiques et photolytiques extrêmes. La structure chimique est illustrée ci-dessous. Le médicament est encastré dans une matrice polymère bioabsorbable contenant un poly-(DL-lactide-co-glycolide) et un polyéthylène glycol (ingrédients inactifs) qui permet une libération progressive.



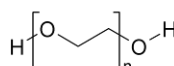
Structure chimique du furoate de mométasone

Les ingrédients inactifs de l'implant sinusal sont le poly-(DL-lactide-co-glycolide) et le polyéthylène glycol. Le poly-(DL-lactide-co-glycolide) est un polymère biodégradable amorphe. La structure chimique est illustrée ci-dessous.



Structure chimique du poly-(DL-lactide-co-glycolide)

Le polyéthylène glycol est un composé polyéther hydrophile, qui est extrêmement souple. Il est non toxique et non immunogène. La structure chimique est illustrée ci-dessous.



Structure chimique du polyéthylène glycol

#### Description du constituant de l'implant

L'implant PROPEL est constitué d'un copolymère bioabsorbable synthétique, le poly(L-lactide-co-glycolide) ou PLG.

L'implant est bioabsorbable. Il est conçu pour s'adapter à la taille et la variabilité de l'anatomie post-chirurgicale du sinus frontal ou du sinus ethmoïdal. Après son insertion, l'implant auto-rétentif se maintient sur la muqueuse du sinus chirurgicalement agrandi pour préserver la perméabilité sinusale et administrer le médicament à la muqueuse. Un médecin doit insérer l'implant PROPEL mini sous visualisation endoscopique. Un système d'administration est fourni pour accéder au sinus frontal ou au sinus ethmoïdal et insérer l'implant. Une sertisseuse, un outil de chargement et un entonnoir sont fournis pour faciliter le sertissage et le chargement de l'implant dans le système d'administration.



Longueur nominale de l'implant = 16 mm



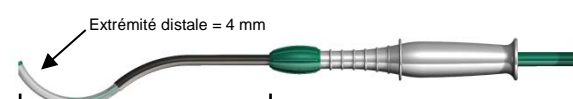
Sertisseuse



Outil de chargement



Entonnoir



Extrémité distale = 4 mm

Longueur de la gaine du système d'administration = 110 mm

#### INDICATIONS ET USAGE PRÉVU

L'implant sinusal PROPEL mini est destiné aux patients de 18 ans ou plus, suite à une intervention chirurgicale du sinus ethmoïdal/frontal en vue d'en préserver la perméabilité. Il sépare/dilate les tissus muqueux avoisinants, assure une stabilisation du cornet moyen, empêche toute obstruction par adhérence et réduit l'inflammation. L'implant réduit ainsi les interventions post-opératoires, comme la lyse d'adhérence chirurgicale et/ou le recours aux stéroïdes par voie orale.

#### CONTRE-INDICATIONS :

- Le recours à l'implant sinusal PROPEL mini est contre-indiqué chez les patients suivants :
- Patients avec une intolérance soupçonnée ou confirmée au furoate de mométasone.
- Patients avec une hypersensibilité avérée aux copolymères de lactide, glycolide ou caprolactone.

#### AVERTISSEMENTS

- L'endoprothèse sinusale PROPEL mini et le système d'administration sont destinés exclusivement à un usage unique. Veuillez ne pas les réutiliser, retraiter ou re-stériliser. Tout(e) réutilisation, retraitement ou re-stérilisation risque de compromettre l'intégrité structurale du dispositif et/ou de se solder par une panne susceptible de blesser le patient. Tout(e) réutilisation, retraitement ou re-stérilisation risque aussi de contaminer le dispositif et/ou d'infecter le patient, y compris mais sans s'y limiter, de transmettre des maladies infectieuses d'un patient à un autre. La contamination de ce dispositif peut se solder par des blessures ou des maladies du patient.
- À ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

#### PRÉCAUTIONS

- Il convient d'être particulièrement vigilant pour éviter de plier, de tordre ou d'endommager l'implant.
- L'implant n'est pas conçu pour être altéré par le médecin.
- L'implant n'est pas conçu pour être compressé et chargé sur le système d'administration plus de deux fois.
- L'implant doit être placé sous visualisation endoscopique.
- L'implant n'offre aucune propriété antimicrobienne.
- Une réaction à un corps étranger peut se produire comme pour la plupart des accessoires chirurgicaux.
- En de rares occasions, la condition physico-chimique associée à la chirurgie des sinus, avec et sans implant sinusal ou conditionnement, peut poser un risque de syndrome du choc toxique (SCT).
- Usage en pédiatrie : la sécurité et l'efficacité de l'implant chez les enfants n'ont pas été déterminées.
- Grossesse et allaitement : La sécurité et l'efficacité de l'implant chez les femmes enceintes ou allaitant n'ont pas été déterminées.

#### INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT

**MODE D'ACTION :** Les corticostéroïdes ont d'innombrables effets sur les multiples types de cellules (p. ex., mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et les médiateurs (p. ex., histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) impliqués dans l'inflammation. On ne connaît pas le mécanisme précis des propriétés anti-inflammatoires du furoate de mométasone élué.

**PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :** L'implant sinusal PROPEL a fait l'objet de tests pharmacocinétiques. Suite à l'insertion bilatérale de l'implant PROPEL à élution médicamenteuse après une chirurgie des sinus pour traiter une sinusite chronique, et suite à l'échantillonnage sanguin hebdomadaire tous les matins pendant 4 semaines chez 5 patients adultes, les concentrations plasmatiques de furoate de mométasone n'étaient à aucun moment quantifiables. Les concentrations moyennes de cortisol se situaient dans les limites normales.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec l'implant.

#### CANCÉROGÉNÉCITÉ, GÉNOTOXICITÉ ET REPROTOXICITÉ

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir cancérogène de l'implant.

#### GROSSESSE

Aucune étude contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes avec un implant sinusal PROPEL mini. L'implant sinusal PROPEL mini ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que si les avantages potentiels justifient les risques éventuels.

#### LACTATION

Nous savons que le furoate de mométasone passe dans le lait humain. Dans la mesure où d'autres corticostéroïdes passent dans le lait humain, l'implant PROPEL mini ne doit être utilisé que si les avantages potentiels justifient les risques éventuels.

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

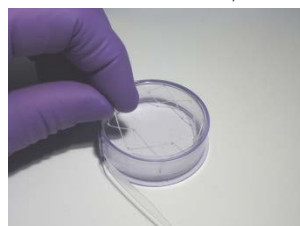
Chaque implant PROPEL mini contient 370 µg de furoate de mométasone qui est progressivement libéré.

#### MODE D'EMPLOI

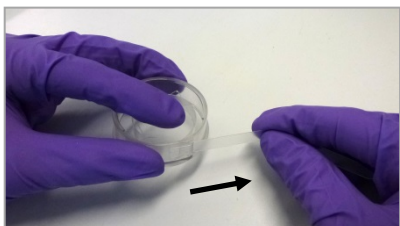
1. Retirez l'implant et le système d'administration de son emballage de protection en utilisant une technique stérile. Inspectez-les pour déceler tout dégât évident. Remarque : Veillez à ce que l'entonnoir soit fixé sur l'extrémité distale du système d'administration.
2. L'implant doit être compressé et chargé sur l'extrémité du système d'administration avant toute utilisation.
  - a. Soulevez l'endoprothèse de son support.
  - b. Positionnez délicatement l'endoprothèse dans la sertisseuse. Commencez par insérer un côté de l'endoprothèse dans la sertisseuse, à l'opposé de la tirette de la courroie. Insérez lentement l'autre côté dans la sertisseuses jusqu'à ce qu'il atteigne la base.
  - c. Saisissez la sertisseuse d'une main avec son ouverture orientée vers le haut.
  - d. Tirez lentement la courroie de l'autre main jusqu'à ce que l'endoprothèse soit entièrement sertie. Pour simplifier le sertissage, guidez l'implant avec votre index pour obtenir une compression radiale dans la courroie. Veillez à tirer la courroie parallèlement à la base de la sertisseuse.
  - e. Retirez délicatement l'endoprothèse compressée de la sertisseuse en utilisant trois doigts.
  - f. Insérez l'implant compressé dans l'entonnoir fixé à l'extrémité distale du système d'administration.
  - g. Utilisez l'outil de chargement pour pousser l'endoprothèse au-delà de l'ouverture de l'entonnoir.
  - h. Retirez soigneusement l'entonnoir en veillant à ne pas déplacer l'implant de l'extrémité du système d'administration. Si l'implant glisse de l'extrémité pendant le retrait de l'entonnoir, repositionnez ce dernier et serrez délicatement l'extrémité du système d'administration pour maintenir l'implant en place.

#### MISE EN GARDE : Ne laissez pas l'implant PROPEL mini à l'état serti pendant plus de trois minutes avant son positionnement.

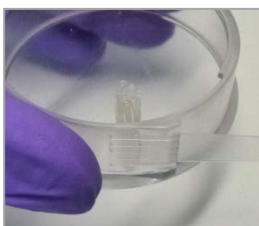
- i. L'implant peut être compressé et chargé sur l'extrémité du système d'administration deux fois maximum. L'implant peut être compressé la seconde fois à l'aide de la sertisseuse (en étirant la courroie à l'intérieur de la sertisseuse et en reprenant les étapes décrites ci-dessus).



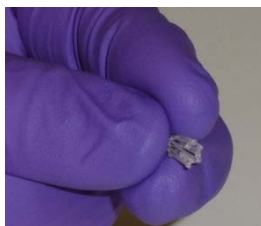
Étape 2b



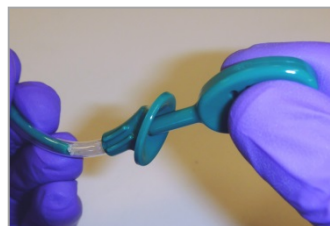
Étape 2c et 2d



Étape 2e



Étape 2g



Étape 4b

3. Pour assurer une bonne visualisation, réalisez une hémostase dans les cavités sinusales opérées avant toute insertion. Avancez le système d'administration dans la cavité sinusale sous une visualisation endoscopique.
4. Pour insérer l'implant dans le sinus ethmoïdal :
  - a. Assurez-vous que le système d'administration est orienté de manière à ce que l'extrémité distale soit courbée vers le haut du toit postérieur de la cavité sinusale.
  - b. Alignez l'extrémité distale du plongeur vert avec le rebord antérieur du cornet moyen.
  - c. Insérez l'implant en enfonçant le plongeur tout en retirant le système d'administration au même moment.
  - d. Confirmez la position finale par visualisation endoscopique. Confirmez que les boucles proximales de l'implant s'alignent avec le rebord antérieur du cornet moyen. Confirmez que l'implant est correctement fixé sur le tissu pour optimiser l'administration du médicament. Pour régler la position de l'implant, utilisez les instruments chirurgicaux standard.
5. Pour insérer l'implant dans l'ouverture du sinus frontal :
  - a. Assurez-vous que le système d'administration est orienté de manière à ce que l'extrémité distale soit courbée vers le haut vers le sinus frontal.
  - b. Avancez l'extrémité distale du système d'administration vers le sinus frontal.
  - c. Insérez l'implant en enfonçant le plongeur tout en retirant le système d'administration au même moment.
  - d. Confirmez la position finale par visualisation endoscopique. Confirmez que les boucles de l'implant soutiennent l'ouverture du sinus frontal. Confirmez que l'implant est correctement fixé sur le tissu pour optimiser l'administration du médicament. Pour régler la position de l'implant, utilisez les instruments chirurgicaux standard.

#### Soins post-opératoires :

- Dans le cadre des soins post-opératoires de routine, nous vous recommandons d'utiliser fréquemment des pulvérisations, des rinçages ou des irrigations avec une solution saline pour garder l'implant hydraté.
- Vous pouvez procéder à un débridement de routine dans le cadre des soins post-opératoires habituels.
- L'implant peut être retiré à la discrétion du médecin par aspiration, forceps ou autres instruments chirurgicaux.

PROPEL® Mini  
(implant de furoate de mométasone, 370 µg)  
Mode d'emploi



**ESSAIS CLINIQUES**

PROPEL mini est une version réduite de l'implant sinusal PROPEL. L'efficacité et la sécurité de l'implant PROPEL, qui est destiné aux patients adultes souffrant de sinusite chronique et subissant une chirurgie endonasale par voie endoscopique, ont été observées dans trois essais cliniques prospectifs aux États-Unis, sur 205 patients au total. Les informations clés sur la sécurité et l'efficacité proviennent de l'essai clinique ADVANCE II. Elles sont étayées par l'essai clinique ADVANCE et l'étude pilote CONSENSUS II. Dans le cadre des trois études, l'implant a été inséré à la suite d'une ethmoïdectomie. Les implants ont été insérés avec succès dans 400 sinus et 205 patients au total. Sur les 400 implants, 16 implants (4 %) ont été retirés et repositionnés immédiatement suite à un déploiement à cause d'une fixation sous-optimale, d'entretises transversales ou d'un retrait par inadvertance, et 3 implants (0,8 %) ont été endommagés pendant la phase de préparation. Dans ces 3 scénarios, un nouvel implant a été utilisé avec succès.

L'étude ADVANCE II était un essai prospectif, randomisé, à double insu, contrôlé en simultané, avec 105 patients dans 11 centres d'études. L'étude repose sur un design de contrôle d'un patient à l'autre pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implant sinusal PROPEL par rapport à la version de contrôle non médicamenteuse de l'implant. Le critère d'efficacité principal était la réduction des interventions post-opératoires au 30ème jour, déterminées par les endoscopies vidéo examinées par un panel de chirurgiens des sinus indépendants et en aveugle. Les interventions post-opératoires représentaient un critère d'évaluation combiné avec une intervention chirurgicale requise pour séparer une adhérence et/ou le recours aux stéroïdes par voie orale pour rectifier la récurrence d'une inflammation du sinus ethmoïdal, d'un œdème et/ou de polypes. D'autres critères d'efficacité ont été définis par classification endoscopique à l'initiative d'enquêteurs cliniques dans des centres d'études.

Le critère de sécurité principal était la sécurité oculaire définie en l'absence d'une hausse cliniquement significative et soutenue (≥10 mm Hg) en pression intraoculaire au 90ème jour. Les examens oculaires couvrent également l'évaluation des changements ou du développement de l'opacité du cristallin.

Le taux d'administration réussie de l'implant PROPEL était de 100 %. Le critère d'efficacité principal a été atteint en illustrant une nette réduction statistique des interventions post-opératoires au 30ème jour (p=0,0280). Aucune hausse cliniquement significative n'a été observée en pression intraoculaire et aucun changement cliniquement important n'a été noté par rapport au niveau de référence dans l'opacité du cristallin. L'étude n'a signalé aucune hausse importante en pression intraoculaire.

		Traitement	Contrôle	Différence / valeur p <sup>a</sup> (Ctrl - Tx)
Nombre de patients en intention de traiter (ITT)	N	105	105	
<b>RESULTATS RELATIFS AU CRITERE D'EFFICACITE PRINCIPAL<sup>b</sup></b>				
Interventions post-opératoires	Évaluable <sup>c</sup> 96	N (%) 32 (33,3 %)	N (%) 45 (46,9 %)	13 (13,5 %) / 0,0280
<b>RESULTATS RELATIFS AU CRITERE D'EFFICACITE SECONDAIRE<sup>b</sup></b>				
Polypose Frank (grades 2 et 3) <sup>d</sup>	85	16 (18,8 %)	29 (34,1 %)	13 (15,3 %) / 0,0023
<b>RESULTATS RELATIFS AU CRITERE D'EFFICACITE SECONDAIRE<sup>e</sup></b>				
Polypose Frank (grades 2 et 3)	104	4 (3,8 %)	8 (7,7 %)	4 (3,9 %) / 0,3437
Latéralisation du cornet moyen	105	2 (1,9 %)	7 (6,7 %)	5 (4,8 %) / 0,1250
Adhérences importantes	104	5 (4,8 %)	13 (12,5 %)	8 (7,7 %) / 0,0386

<sup>a</sup>Tous les patients sont revenus pour leur visite du 30ème jour et enregistrer leur endoscopie à des fins de classification par un panel de chirurgiens indépendants. Ceci dit, les données étaient considérées comme manquantes si le panel ne pouvait pas classer une vidéo compte tenu d'une qualité vidéo sous-optimale ou d'une mauvaise imagerie de l'anatomie concernée. Une mauvaise imagerie de l'anatomie concernée peut se produire en présence d'un œdème important ou lorsqu'une adhérence empêche d'accéder au sinus ethmoïdal. Étant donné que le test statistique prévu (test de McNemar sur les proportions corrélées) exige des sujets dotés d'une paire observée de résultats, 9 sujets n'ont pas pu faire partie du test. Les sujets évaluable concernaient les personnes souffrant de sinus pouvant être classés des deux côtés.

<sup>b</sup>Pression intraoculaire

<sup>c</sup>Les intervalles de confiance bilatéraux et exacts sont calculés par la méthode Clopper-Pearson.

<sup>d</sup>Par le panel indépendant au 30ème jour

<sup>e</sup>Par des enquêteurs cliniques sur site au 30ème jour

<sup>f</sup>Le test de McNemar a permis d'obtenir la valeur p bilatérale au niveau alpha de 0,05 pour tous les critères d'efficacité ; une version exacte a été utilisée pour les critères avec moins de 20 paires discordantes ; un test binomial exact a permis d'obtenir la valeur p unilatérale au niveau alpha de 0,025 pour le critère de sécurité principal.

L'étude ADVANCE représentait un essai ouvert et à cohorte unique qui a compté 50 patients souffrant de sinus ethmoïdaux soit unilatéraux soit bilatéraux dans 7 centres d'études. Les évaluations de suivi comprenaient un examen endoscopique et une notation sur 2 mois, avec la notation des symptômes de patients effectuée sur 6 mois (test des résultats naso-sinusal 22 (SNOT22), indice d'incapacité de rhinosinusite (RSDI), et score total des symptômes nasaux (STSN)). Les examens oculaires portaient sur la mesure de la pression intraoculaire (PIO) et sur l'examen par lampe à fente pour l'opacité du cristallin par rapport au niveau de référence et au 30ème jour. Le taux d'administration réussie de l'implant était de 100 %. Le taux observé de formation de tissu polypoïde, toutes classes confondues au 30ème jour était de 10,0 % (9/90 sinus) ; adhérences 1,1 % (1/90 sinus) ; et latéralisation du cornet moyen 4,4 % (4/90 sinus). Les implants ont été retirés chez 3 patients (6,0 %) suite à des maux de tête post-opératoires associés à la formation de croûtes. Un de ces incidents était considéré comme lié au dispositif, et représentait le seul effet indésirable constaté avec ce dispositif dans cette étude. Aucun changement cliniquement important n'a été noté par rapport au niveau de référence dans l'opacité du cristallin ou la pression intraoculaire (PIO). Les changements moyens par rapport au niveau de référence au 60ème jour et à 6 mois dans le score total du RSDI étaient de -36,2 et -29,7 (p<0,0001). Pour le SNOT 22, les changements étaient de -1,9 et -1,7 (p<0,0001). Tous les changements par rapport au niveau de référence dans le RSDI, le SNOT 22, et le STSN étaient statistiquement importants (p<0,0002). Ces changements illustrent une amélioration des symptômes chez les patients suite à l'intervention chirurgicale des sinus après l'insertion de l'implant. La contribution incrémentielle de ces implants dans cette amélioration n'a pas fait l'objet d'une étude.

L'étude pilote CONSENSUS II était un essai randomisé, à double insu, contrôlé en simultané, avec 50 patients dans 4 centres d'études. Au total, 43 patients ont reçu l'implant sinusal PROPEL de 23 mm et 7 patients ont reçu une version raccourcie. L'étude repose sur un design de contrôle d'un patient à l'autre pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implant sinusal PROPEL à élution médicamenteuse par rapport à la version de contrôle non médicamenteuse de l'implant. Trente huit patients font partie de ce groupe et ont reçu des implants de 23 mm. L'autre groupe de patients (N=5) a reçu des implants bilatéraux, à élution médicamenteuse, pour évaluer la sécurité systémique (comme décrit dans la section Informations sur le médicament). Le taux d'administration réussie de l'implant était de 100 %. L'implant à élution médicamenteuse a permis une réduction statistiquement significative de l'inflammation du sinus ethmoïdal, évaluée à l'aide d'une échelle analogue visuelle de 100 mm, par rapport à l'implant de contrôle au 21ème jour (23,2 mm contre 35,3 mm ; p=0,0032). Des réductions statistiquement significatives de l'inflammation ont été observées au 30ème jour (20,2 mm contre 30,1 mm ; p=0,0011) et au 45ème jour (15,9 mm contre 24,0 mm ; p=0,0022). L'implant à élution médicamenteuse a réduit la fréquence de latéralisation du cornet moyen, les adhérences importantes et la formation de tissu polypoïde au 30ème jour, par rapport à l'implant de contrôle.

L'efficacité et la sécurité de l'implant PROPEL mini, qui est inséré dans l'ouverture du sinus frontal suite à une chirurgie du sinus frontal chez les patients souffrant de sinusite chronique, ont été observées dans trois essais cliniques aux États-Unis. L'étude PROGRESS était un essai prospectif, randomisé, en aveugle et contrôlé, avec 80 patients dans 11 centres d'études. L'étude reposait sur un design de contrôle d'un patient à l'autre pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implant sinusal PROPEL mini, inséré chirurgicalement sur un côté du sinus, par rapport à une insertion chirurgicale sur le côté contralatéral. Le critère d'efficacité principal était la réduction des interventions post-opératoires au 30ème jour, comme déterminé par un chirurgien des sinus indépendant et en aveugle selon un examen endoscopique vidéo. L'intervention post-opératoire représentait un critère d'évaluation combiné avec une intervention chirurgicale requise pour retirer des adhérences obstructives ou la formation de tissu cicatriciel (grade 2 ou 3) dans l'ouverture du sinus frontal, et/ou le recours aux stéroïdes par voie orale pour rectifier la récurrence d'une inflammation, d'un œdème polypoïde dans la cavité frontale/l'ouverture du sinus frontal. Les critères d'efficacité secondaires relatifs à la fréquence et à la gravité des adhérences/cicatrices, de l'œdème polypoïde et de l'inflammation ont été définis par endoscopie et par un chirurgien indépendant et des enquêteurs cliniques dans les centres d'études. Les mesures de sécurité liées aux effets indésirables généraux et graves ont été consignées sur une période de suivi de 90 jours.

L'étude PROGRESS (mini cohorte) a montré que l'insertion de l'implant PROPEL mini dans l'ouverture du sinus frontal était réussie (à 100%), sécurisée et efficace dans la mesure où elle permettait de réduire nettement ces interventions post-opératoires au 30ème jour, comme l'a estimé un chirurgien indépendant et en aveugle (voir tableau ci-dessous). Au 30ème jour, les enquêteurs cliniques ont aussi observé une nette réduction statistique des interventions post-opératoires (p<0,0001), du recours aux stéroïdes par voie orale (p=0,0015), des interventions chirurgicales (p=0,0225), du degré d'inflammation (p<0,0001) et du taux d'occlusion/de resténose (p=0,0002).

	N Évaluable <sup>a</sup>	Traitement (Tx) (N=80)	Contrôle (Ctrl) (N=80)	Valeur p <sup>f</sup>
<b>RESULTATS RELATIFS AU CRITERE D'EFFICACITE PRINCIPAL<sup>a,b</sup></b>				
Interventions post-opératoires requises, N (%)	67	26 (38,8 %)	42 (62,7 %)	0,0070
<b>RESULTATS RELATIFS AU CRITERE D'EFFICACITE SECONDAIRE</b>				
Interventions post-opératoires requises, N (%) <sup>b</sup>	79	13 (16,5 %)	33 (41,8 %)	<0,0001
Recours requis aux stéroïdes par voie orale, N (%) <sup>b</sup>	79	12 (15,2 %)	27 (34,2 %)	0,0015
Interventions chirurgicales requises, N (%) <sup>b</sup>	75	3 (4,0 %)	12 (16,0 %)	0,0225
Inflammation (100-VAS, mm), Moyenne (SD) <sup>b</sup>	77	24,7 (27,02)	41,3 (29,34)	<0,0001
Occlusion/Resténose, N (%) <sup>b</sup>	76	16 (21,1 %)	35 (46,1 %)	0,0002

<sup>a</sup> Soixante-dix-neuf patients sont revenus pour leur visite du 30ème jour et enregistrer leur endoscopie à des fins de classification par un chirurgien indépendant. Ceci dit, les données étaient considérées comme manquantes si le chirurgien indépendant ne pouvait pas classer une vidéo compte tenu d'une qualité vidéo sous-optimale ou d'une mauvaise imagerie de l'anatomie concernée. Une mauvaise imagerie de l'anatomie concernée peut se produire en présence d'un œdème important ou lorsqu'une adhérence empêche d'accéder au sinus frontal. Étant donné que le test statistique prévu (test de McNemar sur les proportions corrélées) exige des sujets dotés d'une paire observée de résultats, 12 sujets n'ont pas pu faire partie du test. Le test binomial exact de McNemar a permis d'obtenir la valeur p bilatérale au niveau alpha de 0,05 pour le critère d'efficacité principal et les autres critères d'efficacité catégoriques ; des tests T ont été réalisés pour toutes les données d'efficacité en continu sur la différence côté par côté des scores.

<sup>b</sup> Déterminé par un chirurgien indépendant au 30ème jour selon un examen endoscopique vidéo

<sup>c</sup> Déterminé par des enquêteurs cliniques au 30ème jour

<sup>d</sup> Nombre de patients avec des sinus évaluable des deux côtés

SD=Écart-type, VAS=Échelle analogue visuelle

**EFFETS INDÉSIRABLES**

**EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS**

PROPEL mini est une version réduite de l'implant sinusal PROPEL. Un total de 400 implants sinusal PROPEL a été étudié dans trois essais cliniques prospectifs aux États-Unis, sur 205 patients. Sur ces 400 implants, 250 étaient à élution médicamenteuse (243 correspondant à l'implant sinusal PROPEL™ de 23 mm et 7 correspondant à une version raccourcie avec 220 µg de FM, uniquement disponible dans l'essai pilote) et 150 étaient des implants de contrôle sans élution médicamenteuse (143 correspondant à des implants de 23 mm et 7 correspondant à une version raccourcie uniquement disponible dans l'essai pilote). Le taux d'incidence global des effets indésirables liés au produit était de 1,5 % : trois patients ont enregistré des effets indésirables liés au produit. Un incident portait sur un mal de tête avec des brûlures nasales et deux incidents concernaient une sinusite récurrente. Les trois incidents ont été rectifiés sans séquelles. Aucun patient n'a abandonné l'essai suite à un effet indésirable et aucun décès n'est survenu dans le cadre de ces trois essais.

Les effets indésirables (quel que soit le rapport avec l'implant) signalés chez ≥2 % de patients dans les trois études s'affichent dans le tableau ci-dessous

Effets indésirables dans les trois essais cliniques (N=205)	
Type d'effet indésirable	Pourcentage de patients pris en compte
Sinusite	32,2
Maux de tête	5,4
Épistaxis	2,0
Bronchite	2,0

Remarque : Les effets ont été recouverts jusqu'au 60ème jour dans l'essai de faisabilité et l'essai ADVANCE, et jusqu'au 90ème jour dans l'essai ADVANCE II.

Dans l'étude PROGRESS (mini cohorte) de 80 patients, aucun effet indésirable grave ou général lié à l'implant n'a été signalé, d'où un taux d'incidence global de 0 %. Cinq effets indésirables (maux de tête, gonflement de la paupière supérieure gauche, sinusite chronique récurrente et pression accrue dans les sinus) ont été identifiés par les enquêteurs cliniques comme ayant un rapport indéterminé avec l'implant. Les cinq incidents ont été rectifiés sans séquelles. Aucun patient n'a abandonné l'essai suite à un effet indésirable et aucun décès n'est survenu dans le cadre de ces cinq essais. Les effets indésirables (quel que soit le rapport avec l'implant) signalés chez ≥2 % de patients dans l'étude PROGRESS s'affichent dans le tableau ci-dessous.

Effets indésirables (N=80)	
Type d'effet indésirable	Pourcentage de patients pris en compte
Sinusite aiguë	15,0
Sinusite chronique	11,3
Maux de tête	11,3
Infection des voies respiratoires supérieures	6,3
Épistaxis	5,0
Pré-syncope	5,0
Otite moyenne aiguë	3,8

Effets indésirables (N=80)	
Type d'effet indésirable	Pourcentage de patients pris en compte
Asthme	3,8
Congestion nasale	3,8
Œdème palpébral	2,5
Grippe	2,5
Polypes nasaux	2,5
Rhinopharyngite	2,5
Nausée	2,5

Remarque : Les effets ont été recouverts jusqu'au 90ème jour dans l'étude PROGRESS

**EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS**

On prévoit que les risques associés au recours à l'implant sinusal PROPEL seront semblables à ceux connus par les patients ayant reçu des implants sinusal ou un conditionnement. Les risques associés à l'implant PROPEL sont les suivants :

- Déplacement prématuré de l'implant ou des fragments de l'implant
- Déglutination de l'implant ou des fragments de l'implant
- Des douleurs/pressions/maux de tête peuvent être occasionné(e)s par l'adhérence de croûtes ou la présence de l'implant.
- Aspiration de petits fragments de l'implant (non observée dans les essais cliniques)
- Réaction à un corps étranger, y compris la formation de tissus de granulation

Les risques ou les effets secondaires associés au furoate de mométasone intranasal sont les suivants :

- irritation nasale
- réaction d'hypersensibilité
- saignement intranasal
- infection localisée (bactérienne, fongique ou virale) dans le nez ou le pharynx
- brûlures nasales
- sécheresse nasale
- susceptibilité aux infections secondaires à cause des bactéries, des champignons ou des virus
- glaucome/élévation de la pression intraoculaire
- cataractes/changement de l'opacité du cristallin
- maux de tête
- pharyngite

Risques ou effets secondaires généraux associés aux stéroïdes :

- altération de l'axe HHS, y compris l'arrêt de la croissance
- immunosuppression
- réactions d'hypersensibilité
- maux de tête
- épistaxis
- toux
- vomissements
- candidose
- glaucome/élévation de la pression intraoculaire
- cataractes/changement de l'opacité du cristallin
- arthralgie
- myalgie

D'autres effets indésirables sont susceptibles de se produire sans qu'ils soient actuellement prévisibles.

Symboles utilisés dans l'étiquetage du produit									
	Numéro de catalogue		À ne pas réutiliser		Date de péremption		Température ambiante		Numéro service clientèle
	Code lot		Stérilisation par irradiation		Mise en garde		À ne pas utiliser si l'emballage est endommagé		
	À ne pas re-stériliser		Consulter le mode d'emploi		Représentant autorisé dans la Communauté européenne		Fabricant		

**Divulgaration des informations sur le produit**

Intersect ENT, Inc. a pris les précautions raisonnables pour la fabrication de ce produit. Intersect ENT, Inc. exclut toutes les garanties, explicites ou tacites, par effet de la loi ou autrement, y compris mais sans s'y limiter, les garanties implicites de qualité marchande ou d'adaptation, dans la mesure où la manipulation et le stockage de ce produit, ainsi que les facteurs associés aux patients, diagnostics, traitements, procédures chirurgicales et autres domaines échappant au contrôle d'Intersect ENT, Inc., affectent directement ce produit et les résultats obtenus avec son utilisation de ce dernier. Intersect ENT, Inc. n'est pas responsable des dommages directs ou indirects, comme la perte, les dommages ou les dépenses relevant directement ou indirectement de l'utilisation de ce produit. Intersect ENT, Inc. n'assume pas et n'autorise aucune autre personne à assumer en son nom, d'autres responsabilités en rapport avec ce produit.

L'utilisation de ce produit selon une méthodologie peut être couverte par un ou plusieurs numéros de brevets américains, à savoir : 7 544 192, 7 662 141, 7 662 142, 7 713 255, 7 951 130, 7 951 131 et 7 951 133. D'autres brevets américains et non américains sont en attente.

2016 © Intersect ENT Inc. Tous droits réservés. INTERSECT ENT® et PROPEL® sont des marques déposées d'Intersect ENT, Inc.

	Intersect ENT Inc. 1555 Adams Drive Menlo Park, CA 94025 USA <a href="http://www.intersectENT.com">www.intersectENT.com</a>		EMERGO EUROPE Molenstraat 15 2513 BH, The Hague Pays-Bas		+1-650-641-2147 CustomerService@intersectENT.com



# PROPEL® Mini

(mometasonfuroatimplantat, 370 µg)

## Bruksanvisning

### Svenska (SE)

#### LÄS ALLA INSTRUKTIONER NOGRANT FÖRE ANVÄNDNING

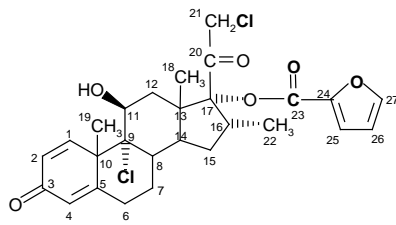
**STERIL:** Steriliserad med strålning. Används inte om förpackningen är öppen eller skadad.  
**FÖRVARING:** Produkten ska förvaras vid rumstemperatur (cirka 25 °C) med tillfälliga avvikelser till 15–30 °C.  
**FÖR ENGÅNGSBRUK:** Produkten levereras i sterilt skick och endast för engångsbruk.

#### PRODUKTBESKRIVNING

Bihåleimplantatet PROPEL® mini ger kontrollerad frisättning av mometasonfuroat via ett biologiskt nedbrytbart bihåleimplantat. Ett införingssystem medföljer för att föra in implantatet.

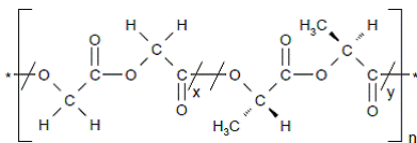
#### Beskrivning av läkemedelskomponent

Bihåleimplantatet PROPEL mini innehåller mometasonfuroat (aktiv substans), en syntetisk kortikosteroid med antiinflammatorisk aktivitet. Mometasonfuroat är ett vitt till gulvitt pulver. Det kemiska namnet är 9 $\alpha$ ,21-dikloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxi-16 $\alpha$ -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion 17-(2-furoat), med den empiriska formeln C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub> och det har en molekylvikt på 521,43 g/mol. Mometasonfuroat är ett hydrofobt läkemedel som är praktiskt taget olösligt i vatten. Mometasonfuroat är stabilt under fuktiga, sura och oxiderande förhållanden. Mometasonfuroat kan brytas ner under extremt basiska, termiska och fotolytiska förhållanden. Den kemiska strukturen visas nedan. Läkemedlet är inbäddat i en biologiskt nedbrytbar polymermatris som innehåller poly(DL-laktid-sam-glykolid) och polyetylenglykol (inaktiva substanser) som möjliggör gradvis frisättning av läkemedlet.



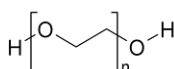
Kemisk struktur för mometasonfuroat

De inaktiva substanserna i bihåleimplantatet är poly-(DL-laktid-sam-glykolid) och polyetylenglykol. Poly-(DL-laktid-sam-glykolid) är en amorf, biologiskt nedbrytbar polymer. Den kemiska strukturen visas nedan.



Kemisk struktur för poly-(DL-laktid-sam-glykolid)

Polyetylenglykol är en hydrofil polyeterförening som är mycket flexibel. Den är icke-toxisk och icke-immunogen. Den kemiska strukturen visas nedan.

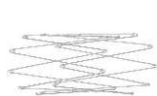


Kemisk struktur för polyetylenglykol

#### Beskrivning av implantatskomponent

Implantatet PROPEL mini består av en syntetisk biologiskt nedbrytbar sampolymer, poly-(DL-laktid-sam-glykolid), PLG.

Implantatet är biologiskt nedbrytbart och framtaget för att ta hänsyn till storleken och variationen av etmoidal- eller frontalsinus anatomi efter operation. När det är infört är implantatet utformat för att vara självhållande mot slemhinnorna i den kirurgiskt förstörade bihålan för att upprätthålla bihålans öppenhet och administrera läkemedel till slemhinnorna. Implantatet PROPEL mini ska föras in av en läkare under endoskopisk visualisering. Ett införingssystem medföljer för att ge åtkomst till etmoidal- eller frontalsinus och införa implantatet. En klämna, laddningsverktyg och tratt medföljer för att hjälpa till med hoppressning och införing av implantatet i införingssystemet.



Nominell längd på implantat = 16 mm



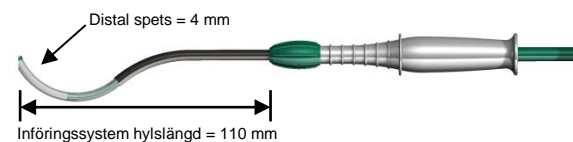
Klämna



Laddningsverktyg



Tratt



#### INDIKATIONER OCH AVSEDD ANVÄNDNING

Bihåleimplantatet PROPEL mini är avsett för användning på patienter  $\geq$  18 års ålder efter etmoidal-/frontalsinuskirurgi för att upprätthålla öppenhet för etmoidal- eller frontalsinus. Bihåleimplantatet PROPEL mini separerar/vidgar de omgivande slemhinnorna, ger stabilitet till mittnäsusslan, förhindrar obstruktion genom adherenser och minskar inflammation. Implantatet minskar behovet av postoperativ intervention som kirurgisk adhesionslösnings och/eller användning av orala steroider.

#### KONTRAINDIKATION:

Användning av bihåleimplantatet PROPEL mini är kontraindicerat för följande patienter:

- Patienter med misstänkt eller bekräftad intolerans mot mometasonfuroat.
- Patienter med känd överkänslighet mot laktid, glykolid eller kaprolakton-sampolymerer.

#### VARNINGAR

- Bihålestenten PROPEL mini och införingssystemet är avsedda endast för engångsbruk. Får inte återanvändas, ombearbetas eller omsteriliseras. Återanvändning, ombearbetning och omsterilisering kan försämra enhetens strukturella integritet och/eller leda till felaktig funktion hos enheten som kan resultera i skador hos patienten. Återanvändning, ombearbetning eller omsterilisering kan även riskera kontaminering av enheten och/eller orsaka infektion hos patienten inklusive, men inte begränsat till, överföring av smittsamma sjukdomar från en patient till en annan. Kontaminering av enheten kan leda till skador eller sjukdom hos patienten.
- Används inte om förpackningen är öppen eller skadad.

#### FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Särskild försiktighet bör iaktas för att undvika att böja, vrida eller skada implantatet.
- Implantatet är inte avsett för att förändras av läkaren.
- Implantatet är inte avsett att pressas ihop och föras in i införingssystemet mer än två gånger.
- Implantatet måste placeras under endoskopisk visualisering.
- Implantatet uppvisar inga antimikrobiella egenskaper.
- Reaktioner mot främmande föremål kan uppstå liksom med de flesta kirurgiska hjälpmedel.
- I sällsynta fall kan det fysisk-kemiska tillståndet som kopplas till bihålekirurgi både med och utan bihåleimplantat eller tamponad utgöra en risk för septisk chock (toxic shock syndrome, TSS).
- Pediatrisk användning: Implantatets säkerhet och effektivitet för barnpatienter har inte fastställts.
- Graviditet och amning: Implantatets säkerhet och effektivitet för gravida eller ammande kvinnor har inte fastställts.

#### LÄKEMEDELSINFORMATION

VERKNINGSSMEKANISM: Kortikosteroider har påvisats ha många olika effekter på flera celltyper (t.ex. mastceller, eosinofila leukocyter, neutrofila leukocyter, makrofager och lymfocyter) och mediatorer (t.ex. histamin, eikosanoider, leukotriener, och cytokiner) inblandade i inflammation. De exakta mekanismerna bakom de antiinflammatoriska egenskaperna för eluerat mometasonfuroat är inte kända.

FARMAKOKINETIK: Bihåleimplantatet PROPEL genomgår farmakokinetisk testning. Efter placering av bilaterala läkemedelseluerande implantat PROPEL efter bihålekirurgi för kronisk bihåleinflammation och efterföljande veckovis blodprovstagning i 4 veckor för 5 vuxna patienter var plasmakoncentrationer av mometasonfuroat inte mätbara vid någon tidpunkt. Medelkoncentrationerna av kortisol låg inom de normala gränsvärdena.

#### LÄKEMEDELSINTERAKTIONER

Inga läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts med implantatet.

#### KARCINOGENICITET, MUTAGENITET OCH REPRODUKTIONSTOXICITET

Inga långsiktiga djurförsök har utförts för att utvärdera karcinogeniciteten hos implantatet.

#### GRAVIDITET

Det har inte genomförts några kontrollerade studier på gravida kvinnor med PROPEL mini bihåleimplantat. Bihåleimplantatet PROPEL mini ska användas under graviditet enbart om de möjliga fördelarna motiverar de möjliga riskerna.

#### LAKTATION

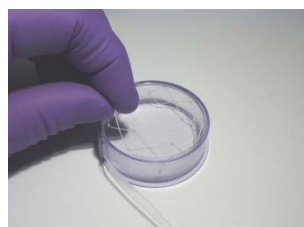
Det är inte känt om mometasonfuroat utsöndras i bröstmjölk. Eftersom andra kortikosteroider utsöndras i bröstmjölk bör implantatet PROPEL mini användas enbart om de möjliga fördelarna motiverar de möjliga riskerna.

#### DOSERING OCH ADMINISTRATION

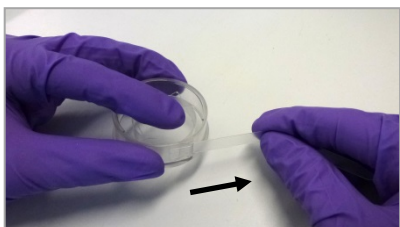
Varje implantat PROPEL mini innehåller 370 µg mometasonfuroat vilket frisläpps gradvis över tiden.

#### BRUKSANVISNING

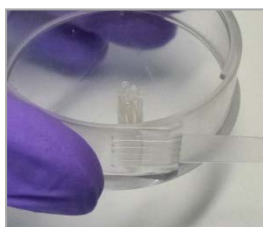
1. Ta ut implantatet och införingssystemet ur dess skyddsförpackning med steril teknik. Inspektera avseende uppenbara skador. Obs: säkerställ att tratten är fäst i den distala änden av införingssystemet.
2. Implantatet måste pressas ihop och laddas in i spetsen på införingssystemet före användning.
  - a. Lyft av stenten från dess hållare.
  - b. Placera varsamt stenten i klämman. Börja med att placera ena änden av stenten i klämman på motsatt sida från dragremmens flik. Arbeta varsamt i den andra sidan i klämman tills den sitter mot klämmans bas.
  - c. Fatta tag i klämman i en hand med öppningen uppåt.
  - d. Dra långsamt i remmen med andra handen tills stenten är helt ihoptryckt. För att underlätta ihoptryckningsprocessen kan du styra implantatet med pekfinger allt eftersom det trycks ihop radiellt innanför remmen. Se till att dra remmen parallellt med klämmans bas.
  - e. Lyft försiktigt upp den ihoppressade stenten ur klämman med tre fingrar.
  - f. För in det ihoppressade implantatet i tratten som är fäst i införingssystemets distala spets.
  - g. Använd laddningsverktyget för att trycka stenten förbi trattens öppning.
  - h. Ta försiktigt bort tratten utan att lossa implantatet från införingssystemets spets. Om implantatet börjar komma ut ur spetsen, sätt tillbaka tratten och tryck försiktigt ihop spetsen på införingssystemet för att hålla implantatet på plats.
3. FÖRSIKTIGHET: Lämna inte implantatet PROPEL mini i sammanpressat tillstånd i mer än tre minuter före införing.
- i. Implantatet kan pressas ihop och laddas in i införingssystemets spets upp till två gånger. Implantatet kan pressas ihop den andra gången med klämman (genom att vidga remmen inuti klämman och upprepa stegen ovan).



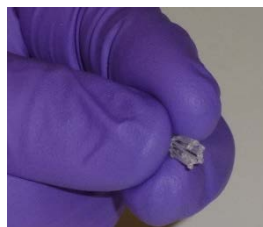
Steg 2b



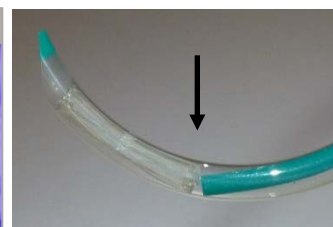
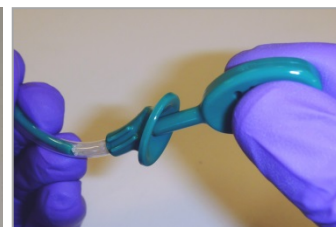
Steg 2c & 2d



Steg 2e



Steg 2g



Steg 4b

3. Säkerställ hemostas i de opererade bihålorna före införing för att möjliggöra tillräcklig visualisering. För in införingssystemet i bihålan med hjälp av endoskopisk visualisering.
4. För att föra in implantatet i etmoidalsinus:
  - a. Säkerställ att införingssystemet är riktat så att den distala spetsen är svängd superior mot det posteriora taket i bihålan.
  - b. Rikta in den gröna kolvens distala spets med mittnäsusslans anteriora kant.
  - c. För in implantatet genom att trycka in kolven och samtidigt dra ut införingssystemet.
  - d. Bekräfta den slutliga placeringen genom endoskopisk visualisering. Bekräfta att de implantatets proximala slingor går i linje med mittnäsusslans anteriora kant. Bekräfta att implantatet ligger an mot vävnaden för att maximera läkemedlets frisättning. För att justera implantatets position ska vanliga kirurgiska instrument användas.
5. För att föra in implantatet i frontalsinus öppning:
  - a. Säkerställ att införingssystemet är riktat så att den distala spetsen är svängd superior mot frontalsinus.
  - b. För fram införingssystemets distala spets till frontalsinus.
  - c. För in implantatet genom att trycka in kolven och samtidigt dra ut införingssystemet.
  - d. Bekräfta den slutliga placeringen genom endoskopisk visualisering. Bekräfta att implantatets slingor stödjer frontalsinus öppning. Bekräfta att implantatet ligger an mot vävnaden för att maximera läkemedlets frisättning. För att justera implantatets position ska vanliga kirurgiska instrument användas.

#### Postoperativ vård:

- Som en del av postoperativa vårdrutiner rekommenderas regelbunden användning av saltlösningsspray eller nässköljningar för att hålla implantatet fuktigt.
- Rutinmässig debridering kan utföras som en del av den vanliga postoperativa vården.
- Implantatet kan avlägsnas enligt läkarens gottfinnande med hjälp av sugning, tång eller andra kirurgiska instrument.

# PROPEL® Mini

(mometasonfuroatimplantat, 370 µg)

## Bruksanvisning



### KLINISKA PRÖVNINGAR

PROPEL mini är en mindre version av bihåleimplantatet PROPEL. Implantatet PROPELs effektivitet och säkerhet vid användning hos vuxna patienter med kronisk bihåleinflammation som genomgår funktionell endoskopisk sinuskirurgisk åtgärd (FESS) har påvisats i tre prospektiva kliniska prövningar som genomförts i USA på totalt 205 patienter. Den huvudsakliga säkerhets- och effektinformationen kommer från det kliniska försöket ADVANCE II och stöds av den kliniska prövningen ADVANCE och pilotstudien CONSENSUS II. I alla tre studier skedde placering av implantat efter etmoidektomi. Implantat placerades med godkänt resultat i totalt 400 bihålor hos de 205 patienterna. Av de 400 implantaten avlägsnades 16 (4 %) och ersattes omedelbart på grund av otillräcklig anläggning, korsade stöd eller oavsiktligt avlägsnande, och 3 (0,8 %) skadades under förberedelser. I dessa 3 fall användes ett nytt implantat med godkänt resultat.

Studien ADVANCE II var en prospektiv randomiserad, dubbelblind, parallellt kontrollerad studie som antog 105 patienter vid 11 studiekliniker. Studien använde en kontrollutformning inom patientgruppen för att bedöma säkerhet och effektivitet för bihåleimplantatet PROPEL jämfört med den läkemedelsfria versionen av implantatet. Det primära effektmåttet var ett minskat behov av postoperativ intervention vid dag 30, fastställt genom videoendoskopier som granskades av en panel med fristående blinda bihålekirurger. Postoperativ intervention var ett sammanslaget resultatmätt som omfattade kirurgiska ingrepp som behövdes för att separera en adherens och/eller tillsättning av steroider för att behandla återkommande inflammation i etmoidalsinus, ödem och/eller återkomst av polyper. Ytterligare effektmått fastställdes genom gradering med endoskop som utfördes av kliniska prövare vid studieklinikerna.

Det primära resultatmättet för säkerhet var okulär säkerhet fastställt som avsaknad av kliniskt signifikant ihållande förhöjning ( $\geq 10$  mmHg) av intraokulärt tryck fram till dag 90. Ögonundersökningar omfattade även bedömningar av förändring av eller utveckling av linsgrumlighet.

Andelen införlingar av implantatet PROPEL med godkänt resultat var 100 %. Det primära effektmåttet uppfylldes genom att en statistiskt signifikant minskning i behovet av postoperativ intervention vid dag 30 påvisades ( $p=0,0280$ ). Det uppstod inga kliniskt signifikanta ökning av intraokulärt tryck och inga kliniskt signifikanta förändringar av linsgrumlighet jämfört med utgångsläget. Någon signifikant ökning av intraokulärt tryck rapporterades inte i studien.

	Behandling	Kontroll	Skillnad/p-värde <sup>a</sup> (Ctrl - Tx)	
<b>Antal patienter i intent-to-treat-population</b>	N	105	105	
<b>RESULTAT FÖR PRIMÄRA EFFEKTMÅTT<sup>b</sup></b>	Utvärderingsbara <sup>a</sup>	N (%)	N (%)	
Postoperativ intervention	96	32 (33,3 %)	45 (46,9 %)	13 (13,5 %) / 0,0280
<b>RESULTAT FÖR SEKUNDÄRA EFFEKTMÅTT<sup>b</sup></b>	Utvärderingsbara <sup>a</sup>	N (%)	N (%)	
Tydlig polypos (grad 2 och 3) <sup>c</sup>	85	16 (18,8 %)	29 (34,1 %)	13 (15,3 %) / 0,0023
<b>RESULTAT FÖR SEKUNDÄRA EFFEKTMÅTT<sup>b</sup></b>	Utvärderingsbara <sup>a</sup>	N (%)	N (%)	
Tydlig polypos (grad 2 och 3)	104	4 (3,8 %)	8 (7,7 %)	4 (3,9 %) / 0,3437
Lateralisering av mittnäsmusslan	105	2 (1,9 %)	7 (6,7 %)	5 (4,8 %) / 0,1250
Signifikanta adherens <sup>d</sup>	104	5 (4,8 %)	13 (12,5 %)	8 (7,7 %) / 0,0386

<sup>a</sup>Alla patienter återkom för besök dag 30 och deras endoskopi spelades in för gradering av en fristående panel. Data bedömdes som saknade om panelen inte kunde gradera en video på grund av otillräcklig videokvalitet eller otillräcklig avbildning av den relevanta anatomin. Otillräcklig avbildning av relevant anatomi kan uppstå när förekomsten av väsentliga ödem eller en adherens förhindrar åtkomst till etmoidalsinus. Eftersom det planerade statistiska testet (McNemars test av korrelerade proportioner) kräver objekt med ett observerat par av utfall var det 9 objekt som inte kunde inkluderas i testet. Utvärderbara subjekt var de med graderbara bihålor på båda sidor.

<sup>b</sup>Intraokulärt tryck

<sup>c</sup>Exakta 2-sidiga konfidensintervall beräknas med Clopper och Pearsons metod.

<sup>d</sup>Av fristående panel vid dag 30

<sup>e</sup>Av kliniska prövare vid kliniken, dag 30

<sup>f</sup>McNemars test användes för att få det 2-sidiga p-värdet vid alfa-nivå 0,05 för alla effektmått. En exakt version användes för resultatmätt med <20 disharmoniska par. Ett exakt binomialtest användes för att få de ensidiga p-värdet vid alfa-nivå 0,025 för det primära resultatmättet för säkerhet.

Studien ADVANCE var en oblandad enkel-kohortsstudie som omfattade 50 patienter med antingen ensidig eller dubbelsidig etmoidalsinussjukdom vid 7 forskningscenter. Uppföljningsbedömningar omfattade endoskopisk undersökning och gradering under 2 månader med gradering av patientsymtom under 6 månader (Sinonasal Outcomes Test 22 (SNOT22), Rhinosinuitis Disability Index (RSDI) samt ett instrument för total nässymtomsgadering (TNSS)). Ögonundersökningar bestod av mätningar av intraokulärt tryck och undersökning med spaltlampa avseende linsgrumlighet vid utgångsläget och vid dag 30. Implantatet infördes med godkänt resultat i 100 % av fallen. Den observerade andelen bildning av polypoid vävnad i någon grad vid 30 dagar var 10,0 % (9/90 bihålör), adherens 1,1 % (1/90 bihålör) och lateralisering av mittnäsmusslan 4,4 %. (4/90 bihålör). Implantat avlägsnades från 3 patienter (6,0 %) på grund av postoperativ huvudvärk med koppling till skorpabildning. Ett av dessa fall ansågs vara relaterat till implantatet, och var den enda ogynnsamma händelse relaterad till implantatet som observerades i studien. Det fanns inga kliniskt signifikanta förändringar från utgångsläget i linsgrumlighet eller intraokulärt tryck. Medelvärden för förändring från utgångsläget till dag 60 respektive 6 månader i totalt RSDI-resultat var -36,2 respektive -29,7 ( $p<0,0001$ ). För SNOT22 var förändringarna -1,9 respektive -1,7 ( $p<0,0001$ ). Alla förändringar från utgångsläget i RSDI, SNOT22 och TNSS var statistiskt signifikanta ( $p<0,0002$ ). Dessa förändringar avspeglar förbättringar av patientens symtom som går att härleda till bihålekirurgi med implantatsplacering. Implantatets bidrag till denna förbättring studerades inte.

Pilotstudien CONSENSUS II var en randomiserad, dubbelblind, parallellt kontrollerad genomförbarhetsstudie som omfattade 50 patienter vid 4 studiekliniker. Totalt 43 patienter fick PROPEL bihåleimplantat med 23 mm längd och 7 patienter fick en kortare version. Studien använde en kontrollutformning inom patientgruppen för att bedöma säkerheten och effektiviteten hos det läkemedelseluerande bihåleimplantatet jämfört med den icke-läkemedelseluerande kontrollversionen av implantatet. Trettioåtta patienter omfattades av denna grupp och fick 23 mm-implantatet. Övriga patienter ( $n=5$ ) fick läkemedelseluerande implantat på båda sidor för att bedöma den systemiska säkerheten (beskrivs i avsnittet Läkemedelsinformation). Implantatet infördes med godkänt resultat i 100 % av fallen. Det läkemedelseluerande implantatet gav en statistiskt väsentlig minskning av inflammation i etmoidalsinus, vilket graderades med en 100 mm visuellt analog skala jämfört med kontrollimplantatet vid dag 21 (23,2 mm jämfört med 35,3 mm,  $p=0,0032$ ). Statistiskt signifikanta minskningar av inflammation observerades även vid dag 30 (20,2 mm jämfört med 30,1 mm,  $p=0,0011$ ) och dag 45 (15,9 mm jämfört med 24,0 mm,  $p=0,0022$ ). Det läkemedelseluerande implantatet minskade frekvensen för lateralisering av mittnäsmusslan, förekomsten av signifikant adherens, samt bildande av polypoid vävnad fram till dag 30 jämfört med kontrollimplantatet.

Effektiviteten och säkerheten för bihåleimplantatet PROPEL mini vid placering i frontalsinus öppning (FSO) efter frontalsinuskirurgi hos patienter med kronisk bihåleinflammation har bedömts i ett kliniskt försök som utförts i USA. Studien PROGRESS var en prospektiv randomiserad, blind, kontrollerad studie som omfattade 80 patienter vid 11 studiekliniker. Studien använde en kontrollutformning inom patientgruppen för att bedöma säkerheten och effektiviteten för bihåleimplantatet PROPEL mini när den placeras efter kirurgi på en bihålesida jämfört med kirurgi enbart på motsatt sida. Det primära effektmåttet var minskning av behovet av postoperativ intervention vid dag 30 så som fastställs av en fristående blindad bihålekirurg baserat på granskning av videoendoskopi. Postoperativ intervention var ett sammanslaget resultatmätt som omfattade kirurgisk intervention som behövdes för att debridera obstruktiv adherens eller ärrvävnadsbildning (grad 2 eller 3) i FSO, och/eller intervention med orala steroider som påkallats för att behandla återkommande inflammation eller polypoida ödem i den främre delen av näshålan/FSO. Sekundära effektmått för frekvens och grad av adherens/ärrbildning, polypoida ödem och inflammation fastställdes endoskopiskt av fristående granskare och kliniska prövare vid studiekliniken. Säkerhetsåtgärder vid ogynnsamma händelser och allvarliga ogynnsamma händelser registrerades genom hela den 90 dagar långa uppföljningsperioden.

PROGRESS-studien (mini-kohort) påvisade att placeringen av implantatet PROPEL mini i FSO uppnådde godkänt resultat (100 % införling av implantat), säker och effektiv i att signifikant ( $p=0,0070$ ) minska behovet av postoperativ intervention i FSO vid dag 30, enligt bedömning av en fristående blindad granskare (se tabell nedan). Vid dag 30 observerade kliniska prövare även en statistiskt signifikant minskning av behovet av postoperativ intervention ( $p=0,0001$ ), statistiskt signifikant minskning av behovet av intervention med orala steroider ( $p=0,0015$ ), behovet av kirurgisk intervention ( $p=0,0225$ ), grad av inflammation ( $p<0,0001$ ) och grad av ocklusion/förträngning ( $p=0,0002$ ).

	N Utvärderbara <sup>a</sup>	Behandling (Tx) (N=80)	Kontroll (Ctrl) (N=80)	p-värde <sup>b</sup>
<b>PRIMÄRA EFFEKTIVITETSRESULTAT, **</b>				
Behov av postoperativ intervention, N (%)	67	26 (38,8 %)	42 (62,7 %)	0,0070
<b>SEKUNDÄRA EFFEKTRISULTAT</b>				
Behov av postoperativ intervention, N (%) <sup>b</sup>	79	13 (16,5 %)	33 (41,8 %)	<0,0001
Behov av intervention med orala steroider, N (%) <sup>b</sup>	79	12 (15,2 %)	27 (34,2 %)	0,0015
Behov av kirurgisk intervention, N (%) <sup>b</sup>	75	3 (4,0 %)	12 (16,0 %)	0,0225
Inflammation (100-VAS, mm), Medelvärde (SD) <sup>b</sup>	77	24,7 (27,02)	41,3 (29,34)	<0,0001
Ocklusion/förträngning, N (%) <sup>b</sup>	76	16 (21,1 %)	35 (46,1 %)	0,0002

<sup>a</sup> Sjuttiofem patienter återkom för besök dag 30 och deras endoskopi spelades in för gradering av en fristående granskare. Data bedömdes dock som saknade om den fristående granskaren inte kunde gradera en video på grund av otillräcklig videokvalitet eller otillräcklig avbildning av den relevanta anatomin. Otillräcklig avbildning av relevant anatomi kan uppstå när förekomsten av väsentliga ödem eller en adherens förhindrar åtkomst till frontalsinus. Eftersom det planerade statistiska testet (McNemars test av korrelerade proportioner) kräver patienter med ett observerat par av utfall var det 12 patienter som inte kunde inkluderas i testet. McNemars exakta binomialtest användes för att erhålla det 2-sidiga p-värdet vid alfa-nivå 0,05 för det primära effektmåttet och andra kategoriska effektmått. T-tester genomfördes för alla kontinuerliga effektivitetsdata på sida-vid-sida-differensen i resultaten.

<sup>b</sup> Fastställt vid dag 30 av den fristående granskaren baserat på granskning av videoendoskopi

<sup>c</sup> Fastställt vid dag 30 av kliniska prövare

<sup>d</sup> Antal patienter med utvärderbara bihålör på båda sidor

SD = Standardavvikelse, VAS = visuellt analog skala

### OGYNSAMMA HÄNDELSER

#### OBSERVERADE OGYNSAMMA HÄNDELSER

PROPEL mini är en mindre version av bihåleimplantatet PROPEL. I tre prospektiva kliniska prövningar som utfördes i USA och som omfattade 205 patienter studerades totalt 400 PROPEL bihåleimplantat. Av dessa 400 implantat var 250 läkemedelseluerande (243 var PROPEL™ bihåleimplantat 23 mm och 7 var en kortare version innehållande 220 µg mometasonfuroat som endast fanns tillgänglig i pilotstudien) och 150 var icke-eluerande implantat (143 var implantat med 23 mm längd och 7 var en kortare version som endast fanns tillgänglig i pilotstudien). Den totala incidensen för produktrelaterade ogynnsamma händelser räknat per patient var 1,5 %: tre patienter hade produktrelaterade ogynnsamma händelser. En händelse var huvudvärk med sveda i näsan och två var återfall av bihåleinflammation. Alla tre händelser löstes utan vidare komplikationer. Inga patienter drog sig ur på grund av någon ogynnsam händelse och inga dödsfall inträffade under något av de tre försöken.

Ogynnsamma händelser (oavsett relation till implantat) som rapporterades hos  $\geq 2$  % av patienterna i alla tre försöken visas i tabellen nedan.

Ogynnsamma händelser från alla tre kliniska försök (N=205)	
Typ av ogynnsam händelse	Procent av rapporterade patienter
Bihåleinflammation	32,2
Huvudvärk	5,4
Näsblödning	2,0
Bronkit	2,0

Obs: Ogynnsamma händelser sammanställdes till och med dag 60 i genomförbarhetsstudien och ADVANCE-försöket och till och med dag 90 i ADVANCE II-försöket.

I PROGRESS-studien (mini-kohort) med 80 patienter inträffade inga allvarliga ogynnsamma händelser eller ogynnsamma händelser relaterade till implantaten, vilket gav en 0-procentig incidens för implantatsrelaterade ogynnsamma händelser. Fem ogynnsamma händelser (huvudvärk, svullnad i vänster övre ögonlock, näsblödning, återkommande kronisk bihåleinflammation och ökat bihåletryck) bedömdes av kliniska prövare ha ett oklart förhållande till implantatet. Alla 5 händelser löstes utan vidare komplikationer. Inga patienter drog sig ur på grund av någon ogynnsam händelse och inga dödsfall inträffade under denna kliniska prövning. Ogynnsamma händelser (oavsett relation till implantat) som rapporterades hos  $\geq 2$  % av patienterna i PROGRESS-studien visas i tabellen nedan.

Ogynnsamma händelser (N=80)	
Typ av ogynnsam händelse	Procent av rapporterade patienter
Akut bihåleinflammation	15,0
Kronisk bihåleinflammation	11,3
Huvudvärk	11,3
Övre luftvägsinfektion	6,3
Näsblödning	5,0
Svimning	5,0
Akut mellanöreinflammation	3,8

Ogynnsamma händelser (N=80)	
Typ av ogynnsam händelse	Procent av rapporterade patienter
Astma	3,8
Nästappa	3,8
Ödem i ögonlock	2,5
Influensa	2,5
Näspolyper	2,5
Nasofaryngit	2,5
Illamående	2,5

Obs: Ogynnsamma händelser sammanställdes till och med dag 90 i PROGRESS-studien

### MÖJLIGA OGYNSAMMA HÄNDELSER

Riskerna med användning av bihåleimplantatet PROPEL förväntas vara liknande de som upplevts av patienter som genomgår placering av bihåleimplantat eller nästamponad. Riskerna som är potentiellt kopplade till användning av implantatet PROPEL är:

- Förtida förskjutning av implantat eller fragment av implantat
- Sväljning av implantat eller fragment av implantat
- Smärta/tryck/huvudvärk kan uppkomma genom vidhäftning av sårskorpa på, eller närvaron av, implantat
- Inandning av små fragment av implantat (inte observerat i kliniska försök)
- Reaktion mot främmande föremål, inklusive bildning av granulatsvävnad

Möjliga risker med eller bieffekter av intranasalt mometasonfuroat inkluderar:

- näsirritation
- överkänslighetsreaktion
- intranasal blödning
- lokal infektion (bakterie-, svamp- eller virusinfektion) i näsa eller svalg
- sveda i näsan
- torr näsa
- känslighet för sekundära infektioner på grund av bakterier, svamp eller virus
- glaukom/förhöjt intraokulärt tryck
- grå starr/förändringar i linsgrumlighet
- huvudvärk
- svalginflammation

Möjliga risker eller allmänna biverkningar förknippade med steroider:

- förändring av HPA-axeln inklusive tillväxthämning
- immunsuppression
- överkänslighetsreaktion
- huvudvärk
- näsblödning
- hosta
- kräkning
- kandidainfektion
- glaukom/förhöjt intraokulärt tryck
- grå starr/förändringar i linsgrumlighet
- ledvärk
- myalg

Det kan förekomma andra biverkningar som i dagsläget inte förutses.

Symboler som används på produktetiketter									
	Artikelnummer		Får ej återanvändas		Använd senast		Rumtemperatur		Kundtjänstnummer
	Partikod		Steriliserad med strålning		Försiktigt		Används inte om förpackningen är skadad		
	Får ej omsteriliseras		Se bruksanvisning		Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen		Tillverkare		

### Produktinformation

Intersect ENT, Inc. har vidtagit rimlig omsorg vid tillverkningen av denna produkt. Intersect ENT, Inc. fransäger sig alla garantier, vare sig uttryckliga eller underförstådda, enligt lag eller på annat sätt, inklusive men inte begränsat till alla underförstådda garantier om säljbarhet eller lämplighet eftersom hantering och förvaring av denna produkt samt faktorer som rör patient, diagnos, behandling, kirurgiska metoder och andra frågor utom kontroll för Intersect ENT Inc. direkt påverkar denna produkt och de resultat som uppstår genom användning av den. Intersect ENT, Inc. bär inget ansvar för oförutsedda eller indirekta skador eller kostnader som direkt eller indirekt beror på användning av denna produkt. Intersect ENT, Inc. tar inte på sig ansvar och bemyndigar inte heller någon annan person att å dess vägnar påta sig något ytterligare ansvar i anslutning till denna produkt.

Användningen av denna produkt i en metod kan omfattas av ett eller flera amerikanska patentnummer 7 544 192, 7 662 141, 7 662 142, 7 713 255, 7 951 130, 7 951 131 och 7 951 133. Andra amerikanska och utomamerikanska patent har sökts.

2016 © Intersect ENT Inc. Med ensamrätt. INTERSECT ENT® och PROPEL® är registrerade varumärken som tillhör Intersect ENT, Inc.

Intersect ENT Inc.  
1555 Adams Drive  
Menlo Park, CA 94025 USA  
[www.intersectENT.com](http://www.intersectENT.com)

EMERGO EUROPE  
Molenstraat 15  
2513 BH, Haag  
Nederländerna

+1-650-641-2147  
CustomerService@intersectENT.com

# PROPEL® Mini

(mometasonfuroatimplantat, 370 µg)

## Bruksanvisning

### NORSK (NO)

#### LES ALLE INSTRUKSJONENE NØYE FØR BRUK

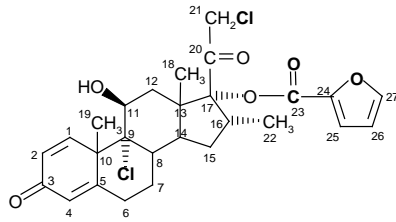
**STERIL:** Sterilisert med stråling. Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.  
**OPPBEVARING:** Produktet skal oppbevares i romtemperatur (ca. 25 °C), men 15–30 °C er tillatt under transport.  
**ENGANGSBRUK:** Produktet leveres sterilt og kun til engangsbruk.

#### PRODUKTBEKRIVELSE

PROPEL® mini sinusimplantat gir vedvarende frisetting av mometasonfuroat via et biologisk absorberbart sinusimplantat. Et innsettningssystem følger med til innsettning av implantatet.

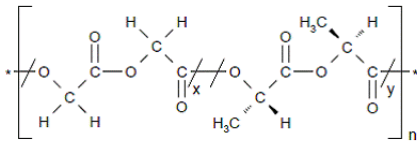
#### Beskrivelse av legemiddelets komponenter

PROPEL mini sinusimplantat inneholder mometasonfuroat (virkestoff), et syntetisk kortikosteroid med antiinflammatorisk aktivitet. Mometasonfuroat er et hvitt til gråhvitt pulver. Det kjemiske navnet er 9 $\alpha$ ,21-dikloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\alpha$ -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-(2-furoat), med den empiriske formelen C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub> og en molekylvekt på 521,43 g/mol. Mometasonfuroat er et vannavstøtende legemiddel som er så godt som uoppløselig i vann. Mometasonfuroat er stabilt under vannholdige, sure og oksidative forhold. Mometasonfuroat kan brytes ned under ekstreme basiske, termiske og fotolytiske forhold. Den kjemiske strukturen er vist nedenfor. Legemiddelet er innebygd i en biologisk absorberbar polymermatrise som inneholder poly-(DL-laktid-ko-glykolid) og polyetylen glykol (inaktive innholdsstoffer) som gir gradvis frisetting av legemiddelet.



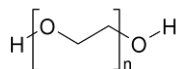
Kjemisk struktur av mometasonfuroat

De inaktive innholdstoffene i sinusimplantatet er poly-(DL-laktid-ko-glykolid) og polyetylen glykol. Poly-(DL-laktid-ko-glykolid) er en amorf biologisk nedbrytbar polymer. Den kjemiske strukturen er vist nedenfor.



Den kjemiske strukturen til poly-(DL-laktid-ko-glykolid)

Polyetylen glykol er en hydrofil polyeterforbindelse som er svært fleksibel. Den er verken giftig eller immunogen. Den kjemiske strukturen er vist nedenfor.



Kjemisk struktur av polyetylen glykol

#### Beskrivelse av implantatets komponenter

PROPEL mini-implantatet består av et syntetisk, biologisk absorberbart kopolymer, poly(L-laktid-ko-glykolid), PLG.

Implantatet er biologisk absorberbart og er utformet for å passe til størrelsen og variabiliteten til etmoidal- eller frontalsinusanatomien etter kirurgi. Når implantatet er innsatt, er det utformet for å holde seg mot slimhinnen til den kirurgisk forstørrede sinusen for å opprettholde sinusens åpenhet og tilføre legemiddel til slimhinnen. PROPEL mini-implantatet må settes inn av lege under endoskopisk visualisering. Et innsettningssystem leveres for å få tilgang til etmoidal- eller frontalsinus og sette inn implantatet. En krymper, et innlastingsverktøy og en trakt følger med for å bidra til krymping og innlasting av implantatet i innsettningssystemet.



Nominell implantat lengde = 16 mm



Krymper



Innlastingsverktøy



Trakt



Distal tupp = 4 mm  
Lengde av innsettningssystemets hylse = 110 mm

#### INDIKASJONER OG TILTENKT BRUK

PROPEL mini-sinusimplantatet er beregnet på bruk hos pasienter  $\geq$  18 år etter etmoidal-/frontalsinuskirurgi for å opprettholde åpenheten av etmoidal- eller frontalsinusåpningen. PROPEL mini-implantatet separerer/utvider omgivende slimhinnevev, stabiliserer den midtre nesemuslingen, forhindrer obstruksjoner av adhesjoner og reduserer inflammasjon. Implantatet reduserer behovet for postoperativt intervensjon, for eksempel kirurgisk adhesjonslysning og/eller bruk av orale steroider.

#### KONTRAINDIKASJON:

Bruk av PROPEL mini-sinusimplantatet er kontraindisert hos følgende pasienter:

- Pasienter med mistenkt eller bekreftet intoleranse overfor mometasonfuroat.
- Pasienter med kjent overfølsomhet overfor laktid-, glykolid- eller kaprolakton-kopolymerere.

#### ADVARSLER

- PROPEL mini-sinusstenten og innsettningssystemet er kun beregnet på engangsbruk. Må ikke brukes flere ganger, dekontamineres eller resteriliseres. Gjenbruk, dekontaminasjon og resterilisering kan svekke den strukturelle integriteten til enheten og/eller føre til at enheten svikter, hvilket kan føre til pasientskade. Gjenbruk, dekontaminasjon eller resterilisering kan også medføre risiko for kontaminasjon av enheten og/eller forårsake pasientinfeksjon, inkludert, men ikke begrenset til, overføring av smittsom(me) sykdom(mer) fra én pasient til en annen. Kontaminasjon av enheten kan føre til pasientskade eller sykdom hos pasienten.
- Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.

#### FORSIKTIGHETSREGLER

- Vær spesielt forsiktig slik at du ikke bøyer, vrir eller skader implantatet.
- Implantatet er ikke beregnet på å endres av legen.
- Implantatet er ikke beregnet på å komprimeres og lastes inn i innsettningssystemet mer enn to ganger.
- Implantatet må plasseres under endoskopisk visualisering.
- Implantatet viser ingen antimikrobielle egenskaper.
- En fremmedlegemereaksjon kan forekomme, i likhet med de fleste kirurgiske implantater.
- I sjeldne tilfeller kan den fysiokjemiske tilstanden forbundet med sinuskirurgi, både med og uten sinusimplantater eller nesetampong, utgjøre en risiko for toksisk sjokksyndrom (TSS).
- Pediatrisk bruk: Sikkerheten og effekten av implantatet hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått.
- Graviditet og ammende kvinner: Sikkerheten og effekten til implantatet hos gravide eller ammende kvinner har ikke blitt fastslått.

#### MEDISIN INFORMASJON

**VIRKNINGSMEKANISME:** Kortikosteroider er påvist å ha mange effekter på flere celletyper (f.eks. mastceller, eosinofiler, nøytrofiler, makrofager og lymfocytter) og mediatorer (f.eks. histamin, eikosanoider, leukotriener og cytokiner) involvert i betennelse. Den nøyaktige mekanismen bak de antiinflammatoriske egenskapene til eluert mometasonfuroat er ikke kjent.

**FARMAKOKINETIKK:** PROPEL-sinusimplantatet gjennomgikk farmakokinetisk testing. Etter bilateral plassering av legemiddeleluerende PROPEL-implantat etter sinuskirurgi for kronisk sinusitt og påfølgende ukentlig blodprøvetaking om morgenen i 4 uker hos 5 voksne pasienter, kunne ikke plasmakonsentrasjoner av mometasonfuroat kvantifiseres på noe tidspunkt. Gjennomsnittlige kortisolkonsentrasjoner var innenfor normalgrensene.

#### LEGEMIDDELINTERAKSJONER

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier har vært utført med implantatet.

#### KARSINOGENITET, GENTOKSISITET OG REPRODUKSJONSTOKSISITET

Ingen langsiktig studier på dyr har blitt utført for å evaluere det karsinogene potensialet til implantatet.

#### GRAVIDITET

Det er ikke utført noen kontrollerte studier av gravide kvinner som bruker PROPEL mini-sinusimplantatet. PROPEL mini-sinusimplantatet skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen.

#### AMMING

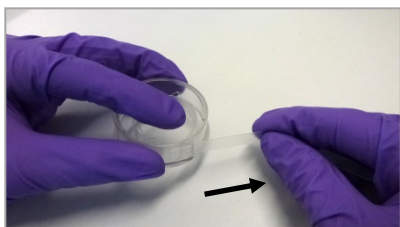
Det er ikke kjent om mometasonfuroat utskilles i morsmelk. Fordi andre kortikosteroider utskilles i morsmelk hos mennesker, skal PROPEL mini-implantatet kun brukes hvis de potensielle fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen.

#### DOSERING OG ADMINISTRERING

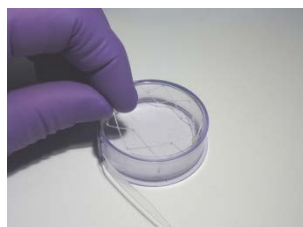
Hvert PROPEL mini-implantat inneholder 370 µg mometasonfuroat, som gradvis frisettes over tid.

#### BRUKSVEILEDNING

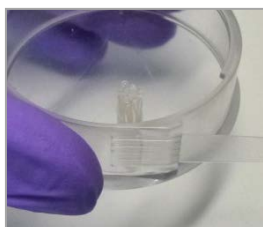
1. Fjern implantatet og innsettningssystemet fra den beskyttende emballasjen ved bruk av steril teknikk. Se etter åpenbare skader. Merk: Påse at trakten er koblet til den distale enden av innsettningssystemet.
  2. Implantatet må komprimeres og lastes inn i tuppen av innsettningssystemet før bruk.
    - a. Løft stenten av holderen.
    - b. Plasser stenten forsiktig i krymperen. Begynn med å plassere én side av stenten inn i krymperen, på motsatt side av beltets trekkliff. Arbeid den andre siden varsomt inn i krymperen til den ligger inntil krymperbasen.
    - c. Grip krymperen med én hånd med åpningen vendt opp.
    - d. Trekk beltet langsomt med den andre hånden til stenten er helt krympet. For å forenkle krympeprosessen, styr implantatet med pekefingeren, siden det komprimeres radially til beltet. Sørg for å trekke beltet parallelt med gulvet i krymperen.
    - e. Fjern forsiktig den komprimerte stenten fra krymperen med tre fingre.
    - f. Sett det komprimerte implantatet inn i trakten festet til den distale tuppen på innsettningssystemet.
    - g. Bruk innlastingsverktøyet for å skyve stenten forbi åpningen av trakten.
    - h. Fjern trakten forsiktig, og pass på at implantatet ikke løsner fra tuppen av innsettningssystemet. Hvis implantatet begynner å trekkes tilbake fra tuppen under fjerning av trakten, bytt ut trakten og klem tuppen av innsettningssystemet forsiktig for å holde implantatet på plass.
- FORSIKTIG:** Ikke la PROPEL mini-implantatet være i krympet tilstand i mer enn tre minutter før plassering.
- i. Implantatet kan komprimeres og lastes inn i tuppen av innsettningssystemet opptil to ganger. Implantatet kan komprimeres andre gang ved bruk av krymperen (ved å utvide beltet i krymperen og gjenta trinnene over).



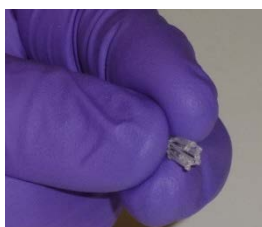
Trinn 2b



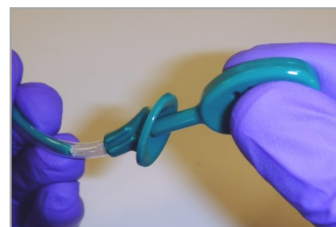
Trinn 2c og 2d



Trinn 2e



Trinn 2g



Trinn 4b

3. For tilstrekkelig visualisering, sørg for hemostase i opererte sinushuler før innføring. For innsettningssystemet inn i sinushulen ved hjelp av endoskopisk visualisering.
4. Slik settes implantatet inn i etmoidalsinus:
  - a. Påse at innsettningssystemet er orientert slik at den distale tuppen er bøyd oppover mot det bakre taket av sinushulen.
  - b. Rett inn den distale tuppen av det grønne stemplet med forkanten av den midtre nesemuslingen.
  - c. Sett inn implantatet ved å trykke ned stemplet mens du samtidig trekker ut innsettningssystemet.
  - d. Bekreft den endelige plasseringen ved hjelp av endoskopisk visualisering. Bekreft at de proksimale løkkene til implantatet er rettet inn med forkanten av den midtre nesemuslingen. Bekreft at implantatet er godt plassert i vevet for å maksimere legemiddeltilførselen. For å justere posisjonen til implantatet, bruk standard kirurgiske instrumenter.
5. Slik setter du inn implantatet i frontalsinusåpningen:
  - a. Påse at innsettningssystemet er orientert slik at den distale tuppen er bøyd oppover mot frontalsinusen.
  - b. Før den distale tuppen av innsettningssystemet til frontalsinusen.
  - c. Sett inn implantatet ved å trykke ned stemplet mens du samtidig trekker ut innsettningssystemet.
  - d. Bekreft den endelige plasseringen ved hjelp av endoskopisk visualisering. Bekreft at løkkene til implantatet støtter frontalsinusåpningen. Bekreft at implantatet er godt plassert i vevet for å maksimere legemiddeltilførselen. For å justere posisjonen til implantatet, bruk standard kirurgiske instrumenter.

#### Postoperativ behandling:

- Som en del av rutinemessig postoperativ behandling anbefales hyppig bruk av saltvannsspray, -skylning eller -irrigasjon for å holde implantatet fuktig.
- Rutinemessig debridement kan utføres som en del av normal postoperativ behandling.
- Implantatet kan fjernes etter legens skjønn ved bruk av suging, tang eller andre kirurgiske instrumenter.

# PROPEL® Mini

(mometasonfuroatimplantat, 370 µg)

## Bruksanvisning



### KLINISKE STUDIER

PROPEL mini er en mindre versjon av PROPEL-sinusimplantatet. Effekten og sikkerheten til PROPEL-implantatet, når det brukes hos voksne pasienter med kronisk sinusitt som gjennomgår funksjonell endoskopisk sinuskirurgi (FESS), har blitt undersøkt i tre prospektive kliniske studier utført i USA med totalt 205 pasienter. Den viktigste informasjonen om sikkerhet og effekt er avledet fra den kliniske studien ADVANCE II, og støttes av den kliniske studien ADVANCE og pilotstudien CONSENSUS II. I alle tre studier ble implantatplassering utført etter etmoidektomi. Implantater ble plassert i totalt 400 sinusser hos de 205 pasientene. Av de 400 implantatene ble 16 (4 %) fjernet og byttet ut umiddelbart etter innsetting på grunn av suboptimal plassering, kryssede støtter eller utilsikket fjerning, og 3 (0,8 %) ble skadet under klargjøringen. I disse 3 tilfellene ble et nytt implantat brukt med suksess.

ADVANCE II-studien var en prospektiv randomisert, dobbeltblindet, samtidig kontrollert studie som inkluderte 105 pasienter ved 11 studiestre. Studien benyttet et intra-pasientimplantat-kontrolldesign for å evaluere sikkerheten og effekten av PROPEL-sinusimplantatet sammenlignet med den legemiddelfrie kontrollversjonen av implantatet. Det primære effektendepunktet var reduksjon i behovet for postoperative intervensjoner ved dag 30, fastslått via videoendoskopier evaluert av et panel av uavhengige blinde sinuskirurger. Postoperativ intervensjon var et sammensatt endepunkt som inkluderte nødvendig kirurgisk intervensjon for å separere en adhesjon og/eller oral steroidintervensjon for å korrigere tilbakevendende etmoidal sinusitt, ødem og/eller tilbakevendende polypper. Ytterligere effektendepunkter ble fastsatt ved hjelp av endoskopisk evaluering utført av kliniske utprøvere på studiestreene.

Det første sikkerhetsendepunktet var okulær sikkerhet, definert som fravær av klinisk betydningsfull forhøyning ( $\geq 10$  mm Hg) av intraokulært trykk til og med dag 90. Okulære undersøkelser inkluderte også vurdering av endringer i eller utvikling av linseopasitet.

Suksessraten for innsetting av PROPEL-implantatet var 100 %. Det primære effektendepunktet ble oppfylt, med en statistisk signifikant reduksjon i behovet for postoperative inngrep ved dag 30 ( $p = 0,0280$ ). Det fantes ingen klinisk signifikant økning i intraokulært trykk og ingen klinisk signifikante endringer fra baseline vedrørende linseopasitet. En betydelig økning i intraokulært trykk er ikke rapportert i studien.

	Behandling	Kontroll	Differanse/p-verdi <sup>a</sup> (Ctrl – tx)	
<b>Antall pasienter i ITT-populasjon</b>	N	105	105	
<b>PRIMÆRRESULTATER FOR EFFEKT<sup>b</sup></b>	Evaluerbar <sup>c</sup>	N (%)	N (%)	
Postoperativ intervensjon	96	32 (33,3 %)	45 (46,9 %)	13 (13,5 %) / 0,0280
<b>SEKUNDÆRRESULTATER FOR EFFEKT<sup>b</sup></b>	Evaluerbar <sup>c</sup>	N (%)	N (%)	
Frank-polypose (grad 2 og 3) <sup>d</sup>	85	16 (18,8 %)	29 (34,1 %)	13 (15,3 %) / 0,0023
<b>SEKUNDÆRRESULTATER FOR EFFEKT<sup>e</sup></b>	Evaluerbar <sup>c</sup>	N (%)	N (%)	
Frank-polypose (grad 2 og 3)	104	4 (3,8 %)	8 (7,7 %)	4 (3,9 %) / 0,3437
Lateralisering av midtre nesemusling	105	2 (1,9 %)	7 (6,7 %)	5 (4,8 %) / 0,1250
Betydelige adhesjoner	104	5 (4,8 %)	13 (12,5 %)	8 (7,7 %) / 0,0386

<sup>a</sup>Alle pasienter returnerte på besøk ved dag 30 og hadde sin endoskopi registrert for evaluering av et uavhengig panel, men data ble vurdert som manglende hvis panelet ikke kunne evaluere en video på grunn av suboptimal videokvalitet eller utilstrekkelig avbildning av den aktuelle anatomi. Utilstrekkelig avbildning av den aktuelle anatomi kan oppstå når et betydelig ødem eller en adhesjon forhindrer tilgang til etmoidalsinusen. Siden den planlagte statistiske testen (McNemars test av korrelerte proporsjoner) krever pasienter med et observert par resultater, kunne 9 pasienter ikke inkluderes i testen. Evaluerbare pasienter var de med evaluerbare sinusser på begge sider.

<sup>b</sup>Intraokulært trykk

<sup>c</sup>Nøyaktige 2-sidige konfidensintervaller beregnes med en metode fra Clopper og Pearson.

<sup>d</sup>Av et uavhengig panel ved dag 30

<sup>e</sup>Av kliniske utprøvere på sentret ved dag 30

<sup>f</sup>McNemars test ble brukt for å ta den 2-sidige p-verdien ved alfanivå på 0,05 for alle effektendepunkter; en nøyaktig versjon ble brukt for endepunkter med <20 uoverensstemmende par; en nøyaktig binomial test ble brukt for å oppnå den 1-sidige p-verdien ved alfanivå på 0,025 for det primære sikkerhetsendepunktet.

ADVANCE-studien var en åpen studie med én kohort som innmødte 50 pasienter med enten unilateral eller bilateral etmoidalsinussykdom ved 7 studiestre. Oppfølgingsevalueringer inkluderte endoskopisk undersøkelse og scoring gjennom 2 måneder, med pasientsymptomscoring utført gjennom 6 måneder (sinonasale utfall-test 22 (SNOT22), rhinosinussitt-disabilitetsindeks (RSDI) og et instrument for total nasal symptom-scoring (TNSS)). Øyeundersøkelser besto av IOP-måling og utvidet spaltelampeundersøkelse for linseopasitet ved baseline og dag 30. Suksessraten for innsetting av implantatet var 100 %. Den observerte raten av polyppveddannelse av enhver grad ved 30 dager var 10,0 % (9/90 sinusser), adhesjoner 1,1 % (1/90 sinusser), og lateralisering av midtre nesemusling 4,4 % (4/90 sinusser). Implantater ble fjernet fra 3 pasienter (6,0 %) grunnet postoperative hodepine forbundet med skorpedannelse. En av disse hendelsene ble ansett å være enhetsrelatert og var den eneste enhetsrelaterte bivirkningen observert i studien. Det var ingen klinisk signifikante endringer fra baseline mht. linseopasitet eller IOP. De gjennomsnittlige endringene fra baseline til dag 60 og 6 måneder mht. total RSDI-score var henholdsvis -36,2 og -29,7 ( $p < 0,0001$ ). For SNOT 22 var endringene henholdsvis -1,9 og -1,7 ( $p < 0,0001$ ). Alle endringer fra baseline i RSDI, SNOT 22 og TNSS var statistisk signifikante ( $p < 0,0002$ ). Disse endringene reflekterer forbedringer av pasientsymptomer som skyldes sinuskirurgi med implantatplassering. Det trinnsvis bidraget av implantatene mht. til disse forbedringene ble ikke studert.

Pilotstudien CONSENSUS II var en randomisert, dobbeltblindet, samtidig kontrollert gjennomførbarhetsstudie som innmødte 50 pasienter ved 4 studiestre. Totalt 43 pasienter fikk PROPEL-sinusimplantatet på 23 mm og 7 pasienter fikk en kortere versjon. Studien benyttet et intra-pasientimplantat-kontrolldesign for å evaluere sikkerheten og effekten av det legemiddelleuerende PROPEL-sinusimplantatet sammenlignet med den ikke-legemiddelleuerende kontrollversjonen av implantatet. Trettiåtte pasienter ble innmeldt i denne gruppen og fikk implantatene på 23 mm. Den andre pasientgruppen (N=5) fikk bilaterale legemiddelleuerende implantater for å evaluere systemisk sikkerhet (beskrevet i avsnittet Legemiddelinformasjon). Suksessraten for innsetting av implantatet var 100 %. Det legemiddelleuerende implantatet ga en statistisk signifikant reduksjon av etmoidalsinusbetennelse, evaluert ved bruk av en 100 mm visuell analog skala, sammenlignet med kontrollimplantatet ved dag 21 (23,2 mm kontra 35,3 mm;  $p = 0,0032$ ). Statistisk signifikante reduksjoner av betennelse ble også observert ved dag 30 (20,2 mm kontra 30,1 mm;  $p = 0,0011$ ) og dag 45 (15,9 mm kontra 24,0 mm;  $p = 0,0022$ ). Det legemiddelleuerende implantatet reduserte frekvensen av lateralisering av midtre nesemusling, forekomst av signifikant adhesjon og dannelse av polyppved til og med dag 30, sammenlignet med kontrollimplantatet.

Effekten og sikkerheten til PROPEL mini-sinusimplantatet ved plassering i frontalsinusåpningen (FSO) etter frontalsinuskirurgi hos pasienter med kronisk sinusitt har blitt evaluert i en klinisk studie utført i USA. PROGRESS-studien var en prospektiv, randomisert, blindet, kontrollert studie som inkluderte 80 pasienter ved 11 studiestre. Studien benyttet et intra-pasient-kontrolldesign for å evaluere sikkerheten og effekten til PROPEL mini-sinusimplantatet ved plassering etter kirurgi på én sinusside sammenlignet med kun kirurgi på den kontralaterale siden. Det primære effektendepunktet var reduksjon i behov for postoperative intervensjoner ved dag 30, som fastslått av en uavhengig, blindet sinuskirurg basert på videoendoskopisk evaluering. Postoperativ intervensjon var et sammensatt endepunkt som inkluderte kirurgisk intervensjon påkrevet for debridering av obstruktive adhesjoner eller dannelse av arvvev (grad 2 eller 3) i FSO og/eller intervensjon med orale steroider beregnet for å korrigere tilbakevendende betennelse eller polyppved i den frontale fordypningen/FSO. De sekundære effektendepunktene frekvens og alvorlighetsgrad av adhesjon/arrdannelse, polyppødem og betennelse ble fastslått endoskopisk av en uavhengig gransker og kliniske utprøvere på studiestreene. Sikkerhetstiltakene ved bivirkninger og alvorlige bivirkninger ble registrert i løpet av den 90-dagers oppfølgingsperioden.

PROGRESS-studien (mini-kohort) viste at plassering av PROPEL mini-implantatet i FSO var vellykket (100 % implantatinnsettning), sikker og effektiv for signifikant ( $p = 0,0070$ ) å redusere behovet for postoperative intervensjoner i FSO ved dag 30, som bedømt av en uavhengig blindet gransker (se tabellen under). På dag 30 observert kliniske utprøvere også en statistisk signifikant reduksjon i behov for postoperative intervensjoner ( $p < 0,0001$ ), statistisk signifikant reduksjon i behov for intervensjoner med orale steroider ( $p = 0,0015$ ), behov for kirurgiske intervensjoner ( $p = 0,0225$ ), grad av betennelse ( $p < 0,0001$ ) og frekvens av okklusjon/restenose ( $p = 0,0002$ ).

	N Evaluerbare <sup>b</sup>	Behandling (Tx) (N=80)	Kontroll (Ctrl) (N = 80)	p-verdi <sup>d</sup>
<b>PRIMÆRRESULTATER FOR EFFEKT<sup>a,e</sup></b>				
Behov for postoperative intervensjoner, N (%)	67	26 (38,8 %)	42 (62,7 %)	0,0070
<b>SEKUNDÆRRESULTATER FOR EFFEKT</b>				
Behov for postoperative intervensjoner, N (%) <sup>b</sup>	79	13 (16,5 %)	33 (41,8 %)	<0,0001
Behov for intervensjoner med orale steroider, N (%) <sup>b</sup>	79	12 (15,2 %)	27 (34,2 %)	0,0015
Behov for kirurgiske intervensjoner, N (%) <sup>b</sup>	75	3 (4,0 %)	12 (16,0 %)	0,0225
Betennelse (100-VAS, mm), gjennomsnitt (SD) <sup>b</sup>	77	24,7 (27,02)	41,3 (29,34)	<0,0001
Okklusjon/restenose, N (%) <sup>b</sup>	76	16 (21,1 %)	35 (46,1 %)	0,0002

<sup>a</sup>Syttini pasienter returnerte på besøk ved dag 30 og hadde sin endoskopi registrert for evaluering av en uavhengig gransker, men data ble vurdert som manglende hvis den uavhengige granskeren ikke kunne evaluere en video på grunn av suboptimal videokvalitet eller utilstrekkelig avbildning av den aktuelle anatomi. Utilstrekkelig avbildning av den aktuelle anatomi kan oppstå når et betydelig ødem eller en adhesjon forhindrer tilgang til frontalsinusen. Siden den planlagte statistiske testen (McNemars test av korrelerte proporsjoner) krever pasienter med et observert par resultater, kunne 12 pasienter ikke inkluderes i testen. McNemars nøyaktige binomialtest ble brukt for å hente inn den 2-sidige p-verdien ved alfanivå på 0,05 for det primære effektendepunktet og andre kategoriske effektendepunkter; T-tester ble utført for alle kontinuerlige effektdata på forskjeller innen scores side ved side.

<sup>b</sup>Bestemt ved dag 30 av den uavhengige granskeren basert på videoendoskopisk evaluering

<sup>c</sup>Bestemt ved dag 30 av kliniske utprøvere

<sup>d</sup>Antall pasienter med evaluerbare sinusser på begge sider

SD=Standardavvik, VAS=Visuell analog skala

### BIVIRKNINGER

#### OBSERVERTE BIVIRKNINGER

PROPEL mini er en mindre versjon av PROPEL-sinusimplantatet. I tre prospektive kliniske studier utført i USA med 205 pasienter ble totalt 400 PROPEL-sinusimplantater studert. Av disse 400 implantatene var 250 legemiddelleuerende (243 var PROPEL™-sinusimplantatet på 23 mm, og 7 var en kortere versjon som inneholdt 220 µg mometasonfuroat, bare tilgjengelig i pilotstudien), og 150 var ikke-eluende kontrollimplantater (143 var de 23 mm lange implantatene og 7 var en kortere versjon som kun var tilgjengelig i pilotstudien). Den generelle insidensraten av produktrelaterte bivirkninger etter pasienttelling var 1,5 %: tre pasienter hadde produktrelaterte bivirkninger. En bivirkning var hodepine med nasal svie, og to var tilbakevendende sinusitt. Alle tre bivirkninger forsvant uten følgesykdommer. Ingen pasienter trakk seg grunnet en bivirkning, og ingen dødsfall forekom i noen av de tre studiene.

Bivirkninger (uansett forhold til implantatet) rapportert hos  $\geq 2$  % av pasienter i alle tre studier, vises i tabellen under.

Bivirkninger fra alle tre kliniske studier (N=205)	
Type bivirkning	Prosent rapporterende pasienter
Sinusitt	32,2
Hodepine	5,4
Neseblødning	2,0
Bronkitt	2,0

Merk: Bivirkninger ble tabellert til og med dag 60 i gjennomførbarhetsstudien og ADVANCE-studien, og til og med dag 90 i ADVANCE II-studien.

I PROGRESS-studien (mini-kohort) med 80 pasienter var det ingen implantatrelaterte alvorlige bivirkninger eller bivirkninger, hvilket ga en 0 % total insidensrate for implantatrelaterte bivirkninger. Fem bivirkninger (hodepine, hevelse i venstre øyelokk, neseblødning, tilbakevendende kronisk sinusitt og økt sinstrykk) ble ansett av kliniske utprøvere å ha uvisst tilknytning til implantatet. Alle 5 hendelser forsvant uten følgesykdom. Ingen pasienter trakk seg på grunn av en bivirkning, og ingen dødsfall forekom i denne kliniske studien. Bivirkninger (uansett forhold til implantat) rapportert hos  $\geq 2$  % av pasienter i PROGRESS-studien er vist i tabellen under.

Bivirkninger (N = 80)	
Type bivirkning	Prosent rapporterende pasienter
Akutt sinusitt	15,0
Kronisk sinusitt	11,3
Hodepine	11,3
Infeksjon i øvre luftveier	6,3
Neseblødning	5,0
Presynkope	5,0
Akutt otitis media	3,8

Bivirkninger (N = 80)	
Type bivirkning	Prosent rapporterende pasienter
Astma	3,8
Tett nese	3,8
Ødem i øyelokket	2,5
Influensa	2,5
Nesepolypper	2,5
Nasofaryngitt	2,5
Kvalme	2,5

Merk: Hendelser ble tabellert til og med dag 90 i PROGRESS-studien

### MULIGE BIVIRKNINGER

Risikoer forbundet med bruk av PROPEL-sinusimplantatet antas å være like de som oppleves av pasienter som gjennomgår plassering av sinusimplantater eller nesetampong. Mulige risikoer forbundet med bruk av PROPEL-implantatet er:

- For tidlig forskyvning av implantatet eller implantatets fragmenter
- Svelging av implantatet eller implantatets fragmenter
- Smerte/trykk/hodepine kan oppstå som følge av adhesjon av skorpedannelse på eller tilstedeværelse av implantatet
- Aspirasjon av små implantatfragmenter (ikke observert i kliniske studier)
- Fremmedlegemerrespons, inkludert dannelse av granulasjonsvev

Mulige risikoer eller bivirkninger forbundet med intranasalt mometasonfuroat inkluderer:

- nasal irritasjon
- overfølsomhetsreaksjon
- intranasal blødning
- lokalisert bakterie-, sopp- eller virusinfeksjon i nese eller svelg
- nasal svie
- nasal tørrhet
- mottakelighet for sekundærinfeksjoner forårsaket av bakterier, sopp eller virus
- glaukom / økning av intraokulært trykk
- grå stær / endring i linseopasitet
- hodepine
- faryngitt

Mulige risikoer eller generelle bivirkninger forbundet med steroider:

- endring av HPA-akse, inkludert veksthemming
- immunsuppresjon
- overfølsomhetsreaksjoner
- hodepine
- neseblødning
- hoste
- breknninger
- candidiasis
- glaukom / økning av intraokulært trykk
- grå stær / endringer i linseopasitet
- artralgi
- myalgi

Det kan oppstå andre mulige bivirkninger som for tiden er uforutsette.

Symboler som brukes på Produktetikettering					
Katalognummer	Ikke til gjenbruk	Brukes før	15 °C - 30 °C	Romtemperatur	Kundenservicenummer
Partikode	Sterilisert med bestråling	Forsiktig		Ikke bruk hvis emballasjen er skadet	
Må ikke resteriliseres	Se bruksanvisningen	Autorisert representant i EU		Produsent	

### Produktinformasjonserklæring

Intersect ENT, Inc. har utøvet rimelig aktsomhet ved produksjon av dette produktet. Intersect ENT, Inc. ekskluderer alle garantier, både uttrykte eller indirekte, som følger av lovverk eller annet, inkludert, men ikke begrenset til, eventuelle indirekte garantier om salgbarhet eller egnethet, siden håndtering og oppbevaring av dette produktet, samt forhold knyttet til pasienten, diagnostisering, behandling, kirurgiske prosedyrer og andre forhold som Intersect ENT, Inc. ikke har kontroll over, direkte påvirker dette produktet og resultatene av bruken. Intersect ENT, Inc. skal ikke være ansvarlig for noen tilfelle eller indirekte tap, skader eller utgifter som direkte eller indirekte oppstår som følge av bruk av dette produktet. Intersect ENT, Inc. verken påtar seg eller autoriserer andre å påta seg på deres vegne, noe annet eller et ytterligere ansvar eller erstatningsansvar i forbindelse med dette produktet.

Bruk av dette produktet i en metode kan være omfattet av ett eller flere av følgende amerikanske patentnumre: 7,544,192, 7,662,141, 7,662,142, 7,713,255, 7,951,130, 7,951,131 og 7,951,133. Andre patentanmeldinger i og utenfor USA er ansøkt.

© 2016 Intersect ENT Inc. Med enerett. INTERSECT ENT® og PROPEL® er registrerte varemerker for Intersect ENT, Inc.

Intersect ENT Inc.  
1555 Adams Drive  
Menlo Park, CA 94025 USA  
[www.intersectENT.com](http://www.intersectENT.com)

EC REP  
EMERGO EUROPE  
Molenstraat 15  
2513 BH, Haag  
Nederland

+1-650-641-2147  
CustomerService@intersectENT.com