

PROPEL<sup>®</sup>  
(mometasone furoate implant, 370 µg)  
Instructions For Use

English (GB)

CAREFULLY READ ALL INSTRUCTIONS PRIOR TO USE

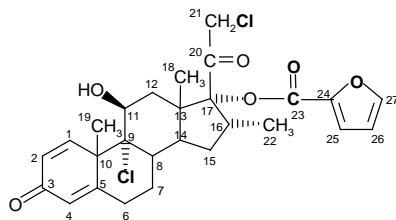
**STERILE:** Sterilized by irradiation. Do not use if the package is open or damaged.  
**STORAGE:** The product should be stored at room temperature (approximately 25° C) with excursions permitted to 15-30° C.  
**SINGLE USE:** Product is supplied sterile and for single use only.

PRODUCT DESCRIPTION

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

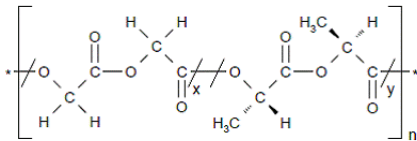
Drug Component Description

The PROPEL 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. MF 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.



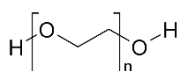
Chemical structure of mometasone furoate

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.

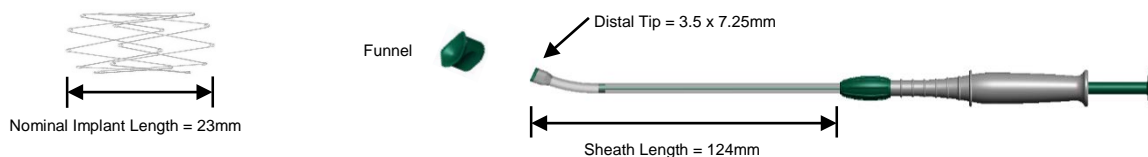


Chemical structure of polyethylene glycol

Implant Component Description

The PROPEL 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 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 implant should be inserted by a physician under endoscopic visualization. A delivery system is provided to access the ethmoid sinus and insert the implant.



INDICATIONS AND INTENDED USE

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

CONTRAINDICATION:

The use of the PROPEL 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 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 physicochemical 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:** Following bilateral drug-eluting 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 sinus implant. The PROPEL 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 implant should be used only if the potential benefits justify the potential risk.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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

DIRECTIONS FOR USE

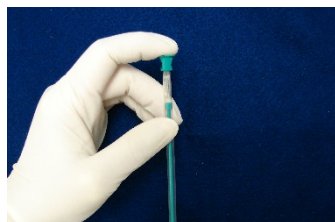
1. Remove the implant and delivery system from its protective packaging using sterile technique. Inspect for any obvious damage. Note: Ensure the funnel is attached to the distal end of the delivery system.
2. The implant must be compressed and loaded into the tip of the delivery system prior to use.
  - a. Gently slide implant off its holder.
  - b. Grasp the implant between the fingers of both hands and gently compress the implant.
  - c. Insert compressed implant into the funnel attached to the distal tip of the delivery system.
  - d. Gently push the implant into the funnel (as far as possible) using a fingertip.
  - e. 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.
3. **CAUTION:** Do not leave the PROPEL implant in the crimped state for more than three minutes prior to placement.
  - a. The implant may be compressed and loaded into the delivery system tip up to two times.



Step 2b



Step 2c



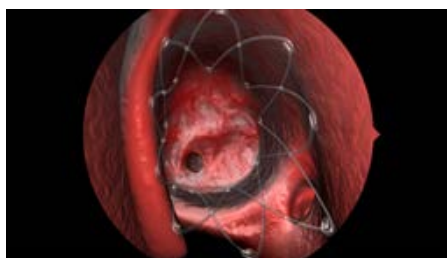
Step 2d



Step 2e

3. For adequate visualization, ensure hemostasis in operated sinus cavities prior to insertion. Advance the Delivery System into the sinus cavity using endoscopic visualization. To insert the implant:
  - 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 proximal end of the implant with the anterior edge of the middle turbinate.
  - c. Insert the implant by depressing the plunger while simultaneously withdrawing the delivery system.

4. Confirm final placement by endoscopic visualization. Confirm the proximal loops of the implant align with the anterior edge of the middle turbinate (See illustration below). 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®**  
(mometasone furoate implant, 370 µg)  
Instructions For Use



**CLINICAL TRIALS**

The efficacy and safety of the PROPEL implant, when used in adult patients with chronic sinusitis undergoing functional endoscopic sinus surgery (FESS), 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.

		Treatment	Control	Difference / p-value <sup>a</sup> (Ctrl - Tx)
Number of patients in ITT population	N	105	105	
<b>PRIMARY EFFICACY RESULTS<sup>§</sup></b>	Evaluable*	N (%)	N (%)	
Post-Operative Intervention	96	32 (33.3%)	45 (46.9%)	13 (13.5%) / 0.0280
<b>SECONDARY EFFICACY RESULTS<sup>§</sup></b>	Evaluable*	N (%)	N (%)	
Frank Polyposis (Grades 2 and 3) <sup>§</sup>	85	16 (18.8%)	29 (34.1%)	13 (15.3%) / 0.0023
<b>SECONDARY EFFICACY RESULTS<sup>§</sup></b>	Evaluable*	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

A significant rise in intraocular pressure was not reported in the study.

\*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. Evaluable subjects were those with gradable sinuses on both sides.

\*\*Intraocular pressure

\*\*\*Exact 2-sided confidence intervals are calculated by the method of Clopper and Pearson.

§By independent panel at Day 30

¶By site clinical investigators at Day 30

<sup>a</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 days 30 (20.2mm vs. 30.1mm;  $p=0.0011$ ) and 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.

**ADVERSE EVENTS**

**OBSERVED ADVERSE EVENTS**

In three prospective clinical trials conducted in the United States and including 205 patients, a total of 400 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 MF, 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 to right.

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.

**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					
REF	Catalogue Number	Do Not Re-Use	Use By	15°C - 30°C Room Temperature	Customer Service Number
LOT	Batch Code	STERILE R Sterilized using Irradiation	Caution	Do Not Use If Package Is Damaged	
Do Not Resterilize	Consult Instruction For Use	EC REP 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.

2014 © Intersect ENT Inc. All rights reserved. INTERSECT ENT® and PROPEL® are registered trademarks of Intersect ENT, Inc.

## German (DE)

### VOR VERWENDUNG ALLE ANWEISUNGEN SORGFÄLTIG LESEN

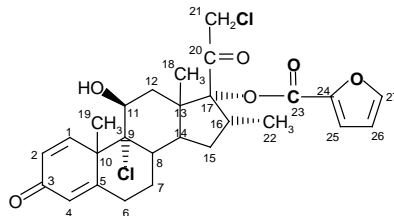
**STERIL:** Strahlensterilisiert. Bei bereits geöffneter oder beschädigter Verpackung nicht verwenden.  
**LAGERUNG:** Das Produkt ist bei Zimmertemperatur (etwa 25 °C) zu lagern, wobei Temperaturschwankungen von 15 bis 30 °C zulässig sind.  
**EINMALGEBRAUCH:** Das Produkt wird steril geliefert und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

### PRODUKTBESCHREIBUNG

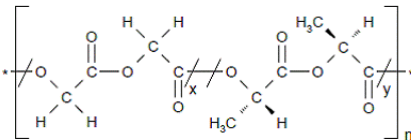
Das PROPEL Nasennebenhöhlenimplantat bietet eine verzögerte Freisetzung von Mometasonfuroat über das biologisch resorbierbare Nasennebenhöhlenimplantat. Das Implantat wird mit einem Platzierungssystem geliefert.

#### Beschreibung der Arzneimittelkomponente

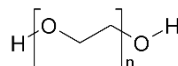
Das PROPEL Nasennebenhöhlenimplantat enthält Mometasonfuroat (Wirkstoff), ein synthetisches Kortikosteroid mit entzündungshemmender Wirkung. Mometasonfuroat ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver. Die chemische Bezeichnung lautet 9α,21-Dichlor-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion-17-(2-furoat), die Summenformel ist C<sub>27</sub>H<sub>30</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 (MF) ist unter wässrigen, sauren und oxidativen Bedingungen stabil. MF 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.



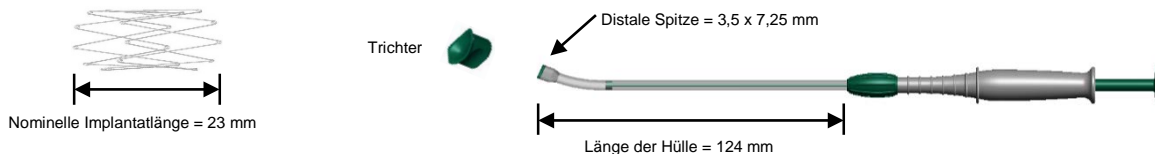
Polyethylenglycol ist eine hydrophile Polyetherverbindung, die äußerst flexibel ist. Es ist nicht toxisch und nicht immunogen. Die chemische Struktur ist nachfolgend dargestellt.



#### Beschreibung der Implantatkomponente

Das PROPEL 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 Siebbeinhöhlenanatomie 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 Implantat muss unter endoskopischer Visualisierung von einem Arzt eingesetzt werden. Für den Zugang zur Siebbeinhöhle und die Platzierung des Implantats ist im Lieferumfang ein Platzierungssystem enthalten.



### INDIKATION UND VERWENDUNGSZWECK

Das PROPEL Nasennebenhöhlenimplantat ist für die Verwendung bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren nach einer Siebbeinhöhlenoperation zur Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit bestimmt und reduziert die Notwendigkeit für einen postoperativen Eingriff, wie einer operativen Adhäsionslyse, und/oder für die orale Gabe von Steroiden. Das PROPEL Nasennebenhöhlenimplantat trennt die Schleimhäute voneinander, gewährt die Stabilisierung der mittleren Nasenmuschel, verhindert Obstruktionen aufgrund von Adhäsion und reduziert Ödeme.

### KONTRAINDIKATIONEN:

Bei folgenden Patienten ist die Verwendung des PROPEL Nasennebenhöhlenimplantats kontraindiziert:

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

### WARNUNGEN

- Der PROPEL 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 bei 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:** Bei 5 erwachsenen Patienten waren nach bilateraler Platzierung des Medikament freisetzenden 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 Nasennebenhöhlenimplantats durchgeführt. Das PROPEL Nasennebenhöhlenimplantat darf bei bestehender Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

### STILLZEIT

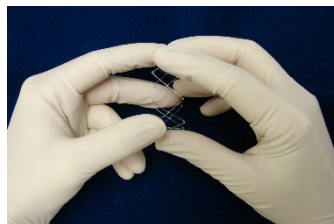
Es ist nicht bekannt, ob Mometasonfuroat in die Muttermilch übergeht. Da von anderen Kortikosteroiden bekannt ist, dass sie in die Muttermilch übergehen, darf das PROPEL Implantat nur verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

### DOSIERUNG UND ANWENDUNG

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

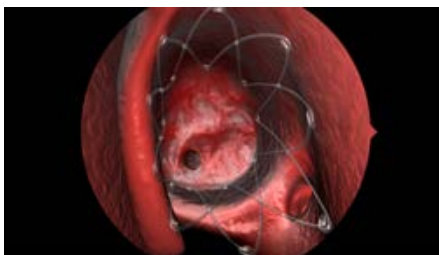
#### ANWENDUNGSHINWEISE

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. Das Implantat vorsichtig vom Implantathalter schieben.
    - b. Das Implantat zwischen die Finger beider Hände nehmen und vorsichtig zusammendrücken.
    - c. Das komprimierte Implantat in den an der distalen Spitze des Platzierungssystems befestigten Trichter einsetzen.
    - d. Das Implantat mit der Fingerspitze vorsichtig (so weit wie möglich) in den Trichter schieben.
    - e. 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 Implantat darf vor der Platzierung nicht länger als drei Minuten im komprimierten Zustand verbleiben.
- f. Das Implantat darf höchstens zwei Mal komprimiert und in das Platzierungssystem eingelegt werden.



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. Zum Einsetzen des Implantats:
  - a. Sicherstellen, dass das Platzierungssystem so ausgerichtet ist, dass die distale Spitze superior zum hinteren Dach der Nasennebenhöhle gebogen ist.
  - b. Das proximale Ende des Implantats an der Vorderkante der mittleren Nasenmuschel ausrichten.
  - c. Das Implantat durch Herunterdrücken des Kolbens und gleichzeitiges Zurückziehen des Platzierungssystems einsetzen.

4. Die finale Position durch endoskopische Visualisierung bestätigen. Bestätigen, dass die proximalen Ringe des Implantats mit der Vorderkante der mittleren Nasenmuschel abschließen (siehe Abbildung unten). 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.

#### KLINISCHE STUDIEN

Die Wirksamkeit und Sicherheit des PROPEL Implantats wurden hinsichtlich der Verwendung bei erwachsenen Patienten mit chronischer Sinusitis, bei denen eine funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FESS) 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 Wirksamkeitseckpunkt bestand in der Reduzierung der Notwendigkeit für postoperative Eingriffe bei Tag 30, die mittels videoendoskopischer Untersuchung durch ein Gremium unabhängiger, verbundener 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, Ödeme und/oder Rezidivpolypen gehörten. Weitere Wirksamkeitseckpunkte wurden mittels endoskopischer Beurteilung durch klinische Prüfarzte in den Studienzentren bestimmt.

Der primäre Sicherheitseckpunkt 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 Linsenbrüchung.

Die Erfolgsrate der PROPEL Implantatplatzierung betrug 100 %. Der primäre Wirksamkeitseckpunkt 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 Linsenbrüchung.

		Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz/p-Wert <sup>a</sup> (Kontrolle – Beh.)
Anzahl Patienten in ITT-Population	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>c</sup></b>				
Klinisch manifeste Polyposis Grad 2 und 3 <sup>d</sup>	85	16 (18,8 %)	29 (34,1 %)	13 (15,3 %)/0,0023
<b>SEKUNDÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE<sup>e</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

Im Rahmen der Studie wurde kein signifikanter Anstieg des Augeninnendrucks berichtet.

<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 Ärztgremium 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 Statistikktest (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 Prüfarzten 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 Wirksamkeitseckpunkte 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 Sicherheitseckpunkt 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 Spaltlampenuntersuchung nach Erweiterung der Pupille auf Linsenbrüchung 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 Linsenbrüchung 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 6 Monate ( $p < 0,0001$ ). 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 Medikament freisetzenden PROPEL Nasennebenhöhlenimplantats im Vergleich zur Kontrollversion des Implantats ohne Medikament. Achtunddreißig Patienten wurden in diese Gruppe aufgenommen und erhielten 23-mm-Implantate. Die andere Patientengruppe ( $n = 5$ ) erhielt bilaterale Medikament freisetzende Implantate zur Beurteilung der systemischen Sicherheit (beschrieben im Abschnitt „Arzneimittelinformationen“). Die Erfolgsrate der Implantatplatzierung betrug 100 %. Das Medikament freisetzende Implantat führte zu einer statistisch signifikanten Reduzierung von Siebbeinhöhlenentzündungen. Das Scoring erfolgte mithilfe einer visuellen Analogskala (100 mm) im Vergleich zum Kontrollimplantat bei Tag 21 (23,2 mm im Vergleich zu 35,3 mm,  $p = 0,0032$ ). Statistisch signifikante Reduzierungen von Entzündungen wurden außerdem bei Tag 30 (20,2 mm im Vergleich zu 30,1 mm,  $p = 0,0011$ ) und Tag 45 (15,9 mm im Vergleich zu 24,0 mm,  $p = 0,0022$ ) beobachtet. Das Medikament freisetzende Implantat reduzierte die Häufigkeit von Lateralisierungen der mittleren Nasenmuschel, signifikanter Adhäsion und der Bildung polypoiden Gewebes bis Tag 30 im Vergleich zum Kontrollimplantat.

#### UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

##### BEOBACHTETE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

In drei prospektiven, in den USA durchgeführten klinischen Studien wurden an 205 Patienten insgesamt 400 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 MF). 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 Folgeerscheinungen 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 rechts stehenden Tabelle dargestellt.

##### 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 erhalten. 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 führte
- 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
- lokalisierte 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 Linsenbrüchung
- 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 Linsenbrüchung
- Arthralgie
- Myalgie

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.

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

Auf dem Produktetikett verwendete Symbole								
	Katalognummer		Nicht wiederverwenden		Verwendbar bis	15°C – 30°C Zimmertemperatur		Kundendienstnummer
	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 Marktauglichkeit 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.

2014© Intersect ENT Inc. Alle Rechte vorbehalten. INTERSECT ENT® und PROPEL® sind eingetragene Marken von Intersect ENT, Inc.