

PROPEL®
(mometasone furoate implant, 370 µg)
Instructions For Use

English (GB)

CAREFULLY READ ALL INSTRUCTIONS PRIOR TO USE

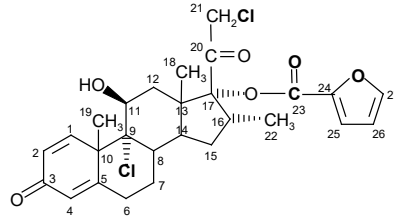
STERILE: Sterilized by irradiation. Do not use if the package is open or damaged.
STORAGE: The product should be stored at room temperature (approximately 25° C) with excursions permitted to 15-30° C.
SINGLE USE: Product is supplied sterile and for single use only.

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.

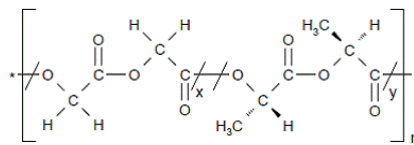
Drug Component Description

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 α ,21-dichloro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2-furoate), with the empirical formula C₂₇H₃₀Cl₂O₆, 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.



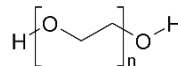
Chemical structure of mometasone furoate

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.

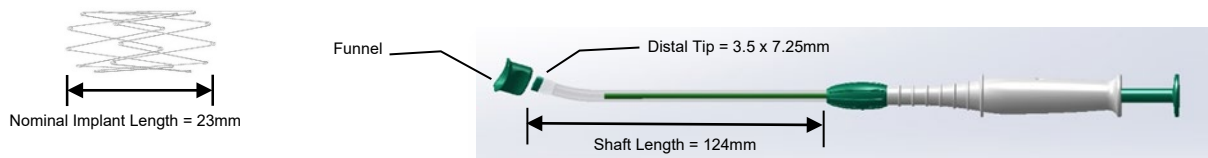


Chemical structure of polyethylene glycol

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 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: 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

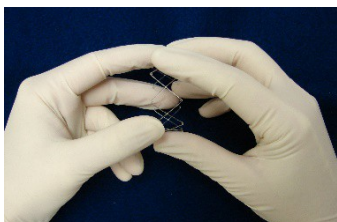
Each PROPEL implant contains 370µg of mometasone furoate which is gradually released over time.

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.

CAUTION: Do not leave the PROPEL implant in the crimped state for more than three minutes prior to placement.

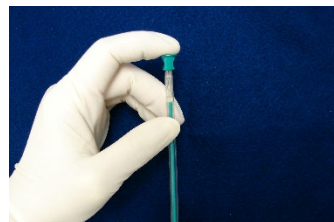
- f. The implant may be compressed and loaded into the delivery system tip up to two times.



Step 2b



Step 2c



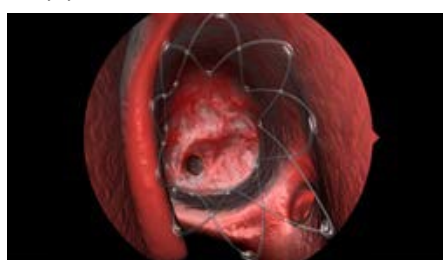
Step 2d



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 (≥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 ^a (Ctrl - Tx)
Number of patients in ITT population	N	105	105	
PRIMARY EFFICACY RESULTS[§]	Evaluable*	N (%)	N (%)	
Post-Operative Intervention	96	32 (33.3%)	45 (46.9%)	13 (13.5%) / 0.0280
SECONDARY EFFICACY RESULTS[§]	Evaluable*	N (%)	N (%)	
Frank Polyposis (Grades 2 and 3) [§]	85	16 (18.8%)	29 (34.1%)	13 (15.3%) / 0.0023
SECONDARY EFFICACY RESULTS[§]	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 on site clinical investigators at Day 30

^aMcNemar'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 ≥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					
Catalogue Number	Do Not Re-Use	Use By	15°C 30°C Room Temperature	Customer Service Number	
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.

© 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

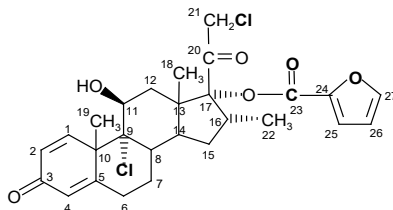
STERIL: Strahlensterilisiert. Bei bereits geöffneter oder beschädigter Verpackung nicht verwenden.
LAGERUNG: Das Produkt ist bei Zimmertemperatur (etwa 25 °C) zu lagern, wobei Temperaturschwankungen von 15 bis 30 °C zulässig sind.
EINMALGEBRAUCH: Das Produkt wird steril geliefert und ist ausschließlich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

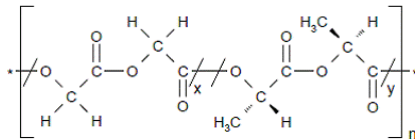
Beschreibung der Arzneimittelkomponente

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 C₂₇H₃₀Cl₂O₆ 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.



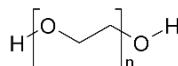
Chemische Struktur von Mometasonfuroat

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.



Chemische Struktur von Poly-(DL-Lactid-co-Glykolid)

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

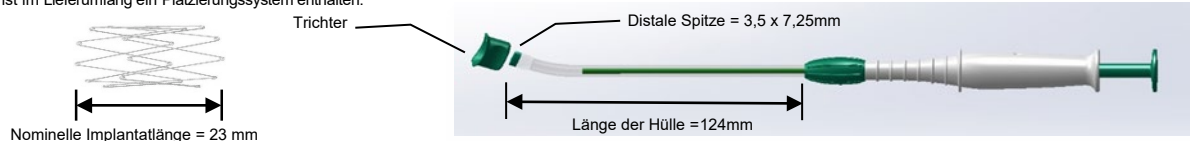


Chemische Struktur von Polyethylenglycol

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 Adhäsiole, 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

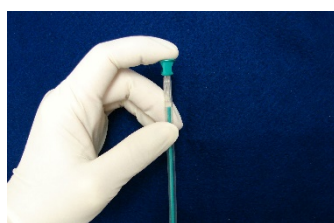
1. Implantat und Platzierungssystem unter Einhaltung einer sterilen Technik aus der Schutzverpackung entnehmen. Auf sichtbare Beschädigungen überprüfen. Hinweis: Sicherstellen, dass der Trichter am distalen Ende des Platzierungssystems befestigt ist.
 2. Das Implantat muss vor Verwendung komprimiert 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.



Schritt 2b



Schritt 2c



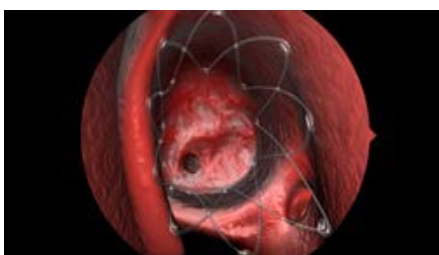
Schritt 2d



Schritt 2e

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, 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, Ödeme und/oder Rezidivpolypen gehörten. Weitere Wirksamkeitseckpunkte wurden mittels endoskopischer Beurteilung durch klinische Prüfer in den Studienzentren bestimmt.

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

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 Linsentrübung.

		Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz/p-Wert [†] (Kontrolle – Beh.)
Anzahl Patienten in ITT-Population	N	105	105	
PRIMÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE[‡]	Evaluierbar*	N (%)	N (%)	
Postoperativer Eingriff	96	32 (33,3 %)	45 (46,9 %)	13 (13,5 %)/0,0280
SEKUNDÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE[§]	Evaluierbar*	N (%)	N (%)	
Klinisch manifeste Polyposis Grad 2 und 3 [¶]	85	16 (18,8 %)	29 (34,1 %)	13 (15,3 %)/0,0023
SEKUNDÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE[‡]	Evaluierbar*	N (%)	N (%)	
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.

*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.

**Augeninnendruck

***Exakte zweiseitige Konfidenzintervalle werden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

†Nach unabhängigem Gremium an Tag 30

‡Nach klinischen Prüfern des jeweiligen Studienzentrums an Tag 30

§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 Linsentrübung 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 Linsentrübung 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 bilateral 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 ≥ 2 % der Patienten aus allen drei Studien berichtet wurden, sind in der rechts 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.

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 intranasal Mometasonfuroat assoziiert sind, gehören:

- Nasenreizung
- Übersensibilisierungsreaktion
- 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 Linsentrübung
- Kopfschmerz
- Pharyngitis

Mit Steroiden assoziierte potenzielle Risiken oder allgemeine Nebenwirkungen:

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

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

Auf dem Produktetikett verwendete Symbole					
REF	Katalognummer	Nicht wiederverwenden	Verwendbar bis	15°C – 30°C Zimmertemperatur	Kundendienstnummer
LOT	Chargennummer	STRILE R 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.

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

Italiano (IT)

LEGGERE ATTENTAMENTE TUTTE LE ISTRUZIONI PRIMA DELL'USO

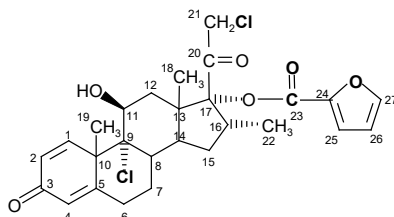
STERILE: Sterilizzato per irradiazione. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.
CONSERVAZIONE: Il prodotto deve essere conservato a temperatura ambiente (circa 25 °C) con escursione massima 15-30 °C.
MONOUSO: Il prodotto è fornito sterile ed è esclusivamente monouso.

DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

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

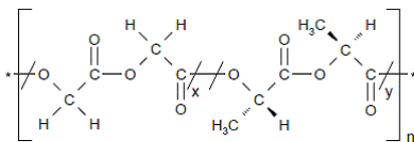
Descrizione del farmaco

L'impianto per seno paranasale PROPEL 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 α ,21-dicloro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metilpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2-furoato), con formula empirica C₂₇H₃₀Cl₂O₆, 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.



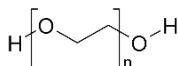
Struttura chimica del mometasone furoato

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 polietero idrofilo altamente flessibile. È atossico e non immunogenico. La struttura chimica è illustrata di seguito.

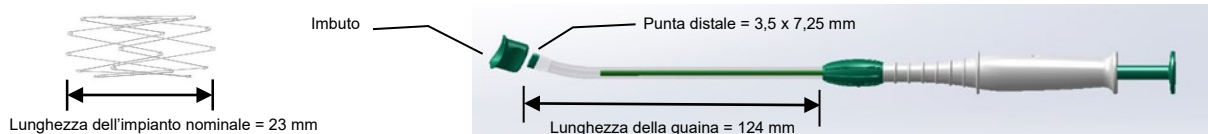


Struttura chimica del glicole polietilenico

Descrizione dei componenti dell'impianto

L'impianto PROPEL 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 del seno etmoidale post-chirurgico. 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 deve essere inserito da un medico sotto visualizzazione endoscopica. Mediante un sistema di posizionamento si accede al seno etmoidale per inserire l'impianto.



INDICAZIONI E UTILIZZO PREVISTO

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

CONTROINDICAZIONI:

L'utilizzo dell'impianto per seno paranasale PROPEL 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 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 fisicochimica 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, neutrofili, 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: in seguito al posizionamento bilaterale dell'impianto a eluzione di farmaco 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 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. L'impianto per seno paranasale PROPEL deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi.

ALLATTAMENTO

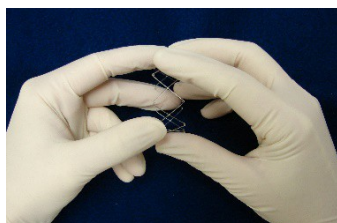
Non è noto se il mometasone furoato sia escreto nel latte materno. Poiché altri corticosteroidi sono escreti nel latte materno, l'impianto PROPEL deve essere utilizzato solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

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

ISTRUZIONI PER L'USO

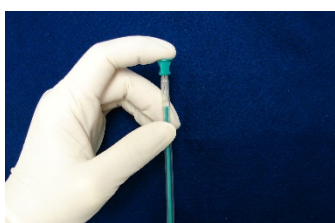
1. Rimuovere l'impianto e il sistema di posizionamento dalla confezione protettiva utilizzando una tecnica sterile. Ispezionare per individuare eventuali danni. Nota: assicurarsi che l'imbuto sia fissato all'estremità distale del sistema di posizionamento.
2. L'impianto deve essere compresso e caricato nella punta del sistema di posizionamento prima dell'uso.
 - a. Far scorrere delicatamente l'impianto al di fuori del relativo supporto.
 - b. Afferrare l'impianto con due dita di entrambe le mani e comprimere delicatamente l'impianto.
 - c. Inserire l'impianto compresso nell'imbuto collegato alla punta distale del sistema di posizionamento.
 - d. Premere delicatamente l'impianto nell'imbuto (il più possibile) utilizzando un polpastrello.
 - e. Rimuovere attentamente l'imbuto prestando attenzione a 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.
3. non lasciare l'impianto PROPEL crimpato per più di tre minuti prima del posizionamento.
- f. L'impianto può essere compresso e caricato nella punta del sistema di posizionamento fino a due volte.



Fase 2b



Fase 2c



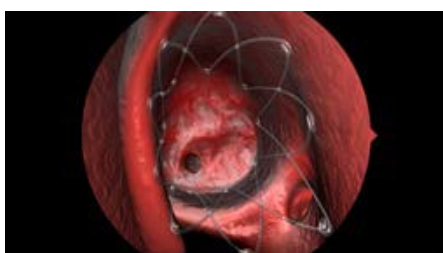
Fase 2d



Fase 2e

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. Per inserire l'impianto:
 - 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 l'estremità prossimale dell'impianto al bordo anteriore del turbinato medio.
 - c. Inserire l'impianto premendo lo stantuffo ed estraendo contemporaneamente il sistema di posizionamento.

4. Confermare il posizionamento finale mediante visualizzazione endoscopica. Confermare l'allineamento dei capi prossimali dell'impianto con il bordo anteriore del turbinato medio (consultare l'illustrazione seguente). 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 pinza o altri strumenti chirurgici.

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

SPERIMENTAZIONI CLINICHE

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, puntoni incrociati 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 disegno di controllo intra-paziente per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'impianto per seno paranasale PROPEL rispetto al controllo con la versione dell'impianto senza farmaco. 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 nasosinusal 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 (≥ 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.

	Trattamento	Controllo	Differenza/valore p ^a (Ctrl - Tx)	
Numero di pazienti nella popolazione ITT	N	105	105	
RISULTATI DELL'EFFICACIA PRINCIPALE³	Valutabile*	N (%)	N (%)	
Intervento post-operatorio	96	32 (33,3%)	45(46,9%)	13 (13,5%)/0,0280
RISULTATI DELL'EFFICACIA SECONDARIA³	Valutabile*	N (%)	N (%)	
Poliposi di Frank (gradi 2 e 3) ⁵	85	16 (18,8%)	29(34,1%)	13 (15,3%)/0,0023
RISULTATI DELL'EFFICACIA SECONDARIA²	Valutabile*	N (%)	N (%)	
Poliposi di Frank (gradi 2 e 3)	104	4 (3,8%)	8 (7,7%)	4 (3,9%)/0,3437
Lateralizzazione 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

Nello studio non è stato riportato alcun aumento significativo della pressione endoculare.

*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.

⁴Da un pannello indipendente il Giorno 30

⁵Da ricercatori clinici in sede il Giorno 30

^aIl 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 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 lateralizzazione 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 ai giorni 30 (20,2 mm rispetto a 30,1 mm; $p = 0,0011$) e 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 lateralizzazione del turbinato medio, adesioni significative e la formazione di tessuto polipoide fino al Giorno 30.

EVENTI AVVERSI

EVENTI AVVERSI OSSERVATI

In tre sperimentazioni cliniche prospettiche condotte negli Stati Uniti e che includevano 205 pazienti, è stato studiato un totale di 400 impianti per seno paranasale. 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 MF, disponibile 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 a destra.

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

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 risterilizzare	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. 2014 © Intersect ENT Inc. Tutti i diritti riservati. INTERSECT ENT® e PROPEL® sono marchi registrati di Intersect ENT, Inc.

Français (FR)

LIRE ATTENTIVEMENT TOUTES LES INSTRUCTIONS AVANT TOUTE UTILISATION

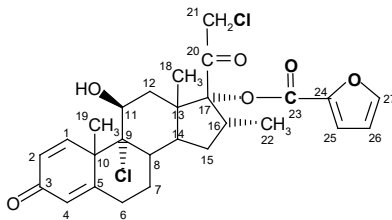
STÉRILE : Stérilisation par irradiation. À ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
STOCKAGE : Le produit doit être stocké à température ambiante (environ 25 °C) avec des variations autorisées de 15 à 30 °C.
USAGE UNIQUE : Le produit est fourni stérile et pour un usage unique exclusivement.

DESCRIPTION DU PRODUIT

L'implant PROPEL 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.

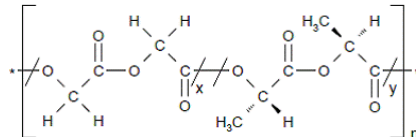
Description du constituant médicamenteux

L'implant sinusal PROPEL 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 α ,21-dichloro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -méthylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2-furoate), avec pour formule empirique C₂₇H₃₀Cl₂O₆, 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 extrêmes, thermiques et photolytiques. 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.



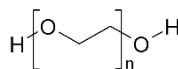
Structure chimique du furoate de mométasone

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.

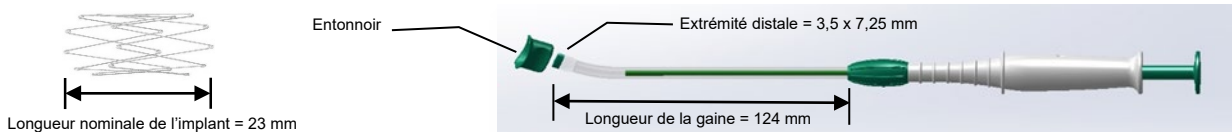


Structure chimique du polyéthylène glycol

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 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 sous visualisation endoscopique. Un système d'administration est fourni pour accéder au sinus ethmoïdal et insérer l'implant.



INDICATIONS ET USAGE PRÉVU

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

CONTRE-INDICATIONS :

- Le recours à l'implant sinusal PROPEL 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, de glycolide ou de caprolactone.

AVERTISSEMENTS

- L'endoprothèse sinusale PROPEL et le système d'administration sont destinés exclusivement à un usage unique. Veuillez ne pas les réutiliser, retraiter ou restériliser. Toute réutilisation, tout retraitement et toute restérilisation risquent de compromettre l'intégrité structurale du dispositif et/ou de se solder par une panne susceptible de blesser le patient. Toute réutilisation, tout retraitement et toute restérilisation risquent aussi de contaminer le dispositif et/ou d'infecter le patient, y compris notamment 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 pour le patient.
- À ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

PRÉCAUTIONS

- Il convient également d'être particulièrement vigilant pour éviter de plier, de tordre ou d'endommager l'implant.
- L'implant n'est pas conçu pour être modifié par le médecin.
- L'implant n'est pas conçu pour être comprimé et chargé sur le système d'administration 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 femmes enceintes ou allaitant 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 : Suite à l'insertion bilatérale de l'implant à élution médicamenteuse après une chirurgie des sinus pour traiter une sinusite chronique, et suite à l'échantillonnage sanguin du matin hebdomadaire 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. L'implant sinusal PROPEL ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que si les avantages potentiels justifient les risques éventuels.

LACTATION

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

MODE D'EMPLOI

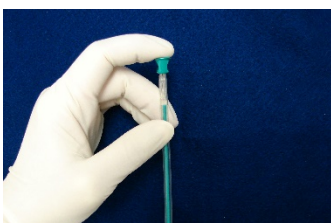
- Retirez l'implant et le système d'administration de son emballage de protection en utilisant une technique stérile. Inspectez-les pour déceler tout dégât évident. Remarque : veillez à ce que l'entonnoir soit fixé sur l'extrémité distale du système d'administration.
- L'implant doit être comprimé et chargé sur l'extrémité du système d'administration avant toute utilisation.
 - Faites glisser délicatement l'implant en dehors de son support.
 - Saisissez l'implant entre les doigts des deux mains et comprimez-le délicatement l'implant.
 - Insérez l'implant comprimé dans l'entonnoir fixé à l'extrémité distale du système d'administration.
 - Poussez délicatement l'implant dans l'entonnoir (aussi loin que possible) du bout du doigt.
 - Retirez soigneusement l'entonnoir en veillant à ne pas déloger 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 à l'état serti pendant plus de trois minutes avant son positionnement.
 - L'implant peut être comprimé et chargé sur l'extrémité du système d'administration deux fois maximum.



Étape 2b



Étape 2c



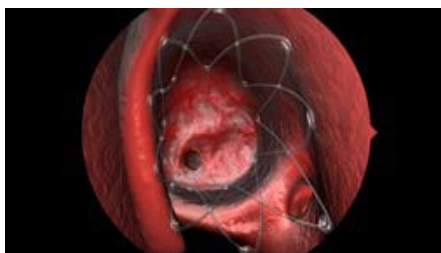
Étape 2d



Étape 2e

- 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 visualisation endoscopique. Pour insérer l'implant :
 - Assurez-vous que le système d'administration est orienté de manière à ce que l'extrémité distale soit courbée vers le haut, en direction du toit postérieur de la cavité sinusale.
 - Alignez l'extrémité proximale de l'implant sur le rebord antérieur du cornet moyen.
 - Pour insérer l'implant appuyez sur le piston tout en retirant le système d'administration au même moment.

- Confirmez la position finale par visualisation endoscopique. Vérifiez que les boucles proximales de l'implant sont alignées sur le rebord antérieur du cornet moyen (cf. l'illustration ci-dessous). Assurez-vous que l'implant est bien appliqué 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, ou encore au moyen de pinces ou d'autres instruments chirurgicaux.

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



ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et la sécurité de l'implant PROPEL, qui est destiné aux patients adultes souffrant de sinusite chronique et subissant une chirurgie fonctionnelle des sinus sous endoscopie, 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 leur déploiement en raison d'un positionnement sous-optimal, de montants croisés ou d'un retrait par inadverance, 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 basée sur un contrôle intrapatient a évalué 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 du besoin d'interventions post-opératoires au 30e jour, déterminé 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.

	N	Traitement	Contrôle	Différence / valeur p a (Ctrl - Tx)
Nombre de patients en intention de traiter (ITT)	105	105	105	
RÉSULTATS RELATIFS AU CRITÈRE D'EFFICACITÉ	Évaluable*	N (%)	N (%)	
Interventions post-opératoires	96	32 (33,3 %)	45 (46,9%)	13 (13,5 %) / 0,0280
RÉSULTATS RELATIFS AU CRITÈRE D'EFFICACITÉ	Évaluable*	N (%)	N (%)	
Polypose Frank (grades 2 et 3) §	85	16 (18,8%)	29 (34,1%)	13 (15,3%) / 0,0023
RÉSULTATS RELATIFS AU CRITÈRE D'EFFICACITÉ	Évaluable*	N (%)	N (%)	
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

L'étude n'a signalé aucune hausse importante en pression intraoculaire.

*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.

**Pression intraoculaire

***Les intervalles de confiance bilatéraux et exacts sont calculés par la méthode Clopper-Pearson.

§Par le panel indépendant au 30ème jour

¶Par des enquêteurs cliniques sur site au 30ème jour

*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-sinusaux 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 au 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 élimination 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 élimination 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 élimination médicamenteuse a permis une réduction statistiquement significative de l'inflammation du sinus ethmoïdal, évaluée à l'aide d'une échelle analogie 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 élimination 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS

Un total de 400 implants sinusaux a été étudié dans trois essais cliniques prospectifs aux États-Unis, sur 205 patients. Sur ces 400 implants, 250 étaient à élimination médicamenteuse (243 correspondaient à l'implant sinusal PROPEL™ de 23 mm et 7 correspondaient à une version raccourcie avec 220 µg de FM, uniquement disponible dans l'essai pilote) et 150 étaient des implants de contrôle sans élimination médicamenteuse (143 correspondaient à des implants de 23 mm et 7 correspondaient 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 de droite.

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

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

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 sinusaux 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	15°C - 30°C 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	

Divulgation 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 l'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. 2014 © Intersect ENT Inc. Tous droits réservés. INTERSECT ENT® et PROPEL® sont des marques déposées d'Intersect ENT, Inc.

Svenska (SE)

LÄS ALLA INSTRUKTIONER NOGGRANT FÖRE ANVÄNDNING

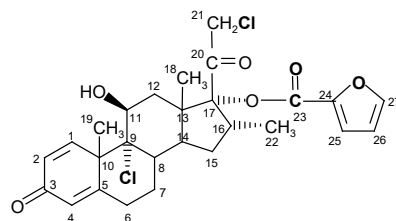
STERIL: Steriliserad med strålning. Använd inte om förpackningen är öppen eller skadad.
FÖRVARING: Produkten ska förvaras vid rumstemperatur (cirka 25 °C) med tillfälliga avvikelser till 15–30 °C.
FÖR ENGÅNGSBRUK: Produkten levereras i steril skick och endast för engångsbruk.

PRODUKTBESKRIVNING

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

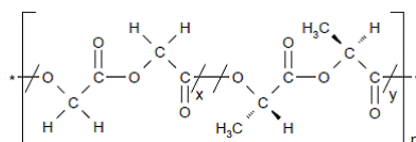
Beskrivning av läkemedelskomponent

Bihåleimplantatet PROPEL innehåller mometasonfuroat (aktiv substans), en syntetisk kortikosteroid med antiinflammatorisk aktivitet. Mometasonfuroat är ett vitt till gulvitt pulver. Det kemiska namnet är 9 α ,21-dikloro-11 β ,17 α -dihydroxi-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-(2-furoat), med den empiriska formeln C₂₇H₃₀Cl₂O₆ 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 polyetylen glykol (inaktiva substanser) som möjliggör gradvis frisättning av läkemedlet.



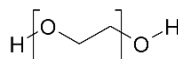
Kemisk struktur för mometasonfuroat

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



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

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

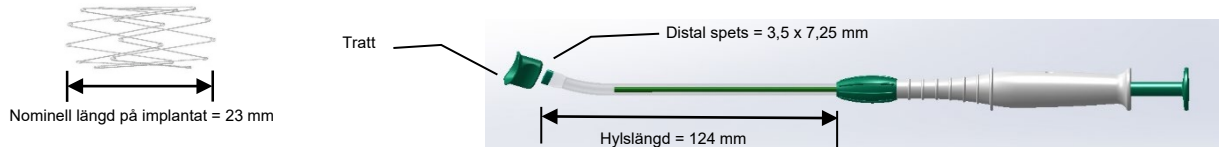


Kemisk struktur för polyetylen glykol

Beskrivning av implantatskomponent

Implantatet PROPEL 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 etmoidalsinus anatomi efter operation. När det är infört är implantatet utformat för att vara självhållande mot slemhinnorna i den kirurgiskt förstorade bihålan för att upprätthålla bihållans öppenhet och administrera läkemedel till slemhinnorna. Implantatet PROPEL ska föras in av en läkare under endoskopisk visualisering. Ett införingssystem medföljer för att ge åtkomst till etmoidalsinus och införa implantatet.



INDIKATIONER OCH AVSEDD ANVÄNDNING

Bihåleimplantatet PROPEL är avsett att användas på patienter \geq 18 års ålder efter kirurgisk ingrepp i etmoidalsinus för att upprätthålla öppenhet och därmed minska behovet av postoperativ intervention som operativ adherenslösning och/eller användning av orala steroider. Bihåleimplantatet PROPEL separerar slemhinnevävnad, ger stabilitet för mittnässusslan, förhindrar obstruktion från adherenser och minskar ödem.

KONTRAIKATION:

Användning av bihåleimplantatet PROPEL är kontraindicerat för följande patienter:

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

VARNINGAR

- PROPEL bihålesten och införingssystem är avsedda endast för engångsbruk. Får inte återanvändas, ombehandlas eller omsteriliseras. Återanvändning, ombehandling och omsterilisering kan försämra enhetens strukturella integritet och/eller leda till felaktig funktion hos enheten som kan resultera i skador hos patienten. Återanvändning, ombehandling 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.

LÄKEMEDELSINFORMATION

VERKNINGSMEKANISM: 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: Efter placering av bilaterala läkemedelseluerande implantat efter bihålekirurgi för kronisk bihåleinflammation och efterföljande veckovis blodprovstagning i 4 veckor för 5 vuxna patienter var plasmakoncentrationerna 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 bihåleimplantatet PROPEL. Bihåleimplantatet PROPEL ska endast användas under graviditet om de möjliga fördelarna motiverar de möjliga riskerna.

LAKTATION

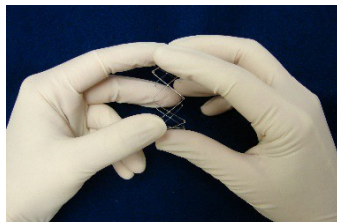
Det är inte känt om mometasonfuroat utsöndras i bröstmjölk. Eftersom andra kortikosteroider utsöndras i bröstmjölk bör implantatet PROPEL användas enbart om de möjliga fördelarna motiverar de möjliga riskerna.

DOSERING OCH ADMINISTRATION

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

BRUKSANVISNING

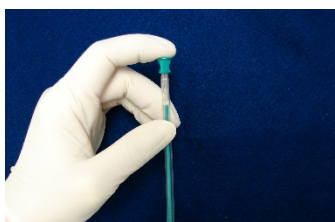
1. Ta upp implantatet och införingssystemet från dess skyddsförpackning med steril teknik. Inspektera för uppenbara skador. Obs: Säkerställ att tratten är fäst i den distala änden av införingssystemet.
2. Implantatet måste pressas ihop och föras in i spetsen på införingssystemet före användning.
 - a. Skjut varsamt bort implantatet från sin hållare.
 - b. Fatta tag i implantatet med båda handens fingrar och pressa varsamt ihop implantatet.
 - c. För in det ihoppressade implantatet i tratten som är fäst i införingssystemets distala spets.
 - d. Tryck försiktigt in implantatet i tratten (så långt som möjligt) med fingertoppen.
 - e. 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.
- FÖRSIKTIGHET:** Lämna inte implantatet PROPEL i sammanpressat tillstånd i mer än tre minuter före införing.
 - f. Implantatet kan pressas ihop och föras in i införingssystemets spets upp till två gånger.



Steg 2b



Steg 2c



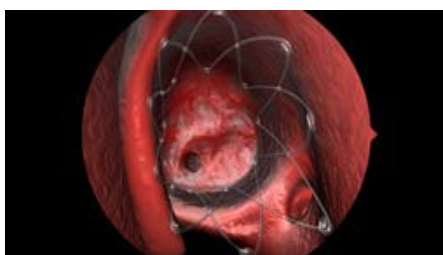
Steg 2d



Steg 2e

3. Säkerställ hemostas i de opererade bihålorna före införing för att möjliggöra tillräcklig visualisering. För in införingssystemet i bihålan med hjälp av endoskopisk visualisering. För att föra in implantatet:
 - a. Säkerställ att införingssystemet är riktat så att den distala spetsen är svängd superior mot det posteriora taket i bihålan.
 - b. Rikta in implantatets proximala ände med mittnässusslans anteriora kant.
 - c. För in implantatet genom att trycka in kolven och samtidigt dra ut införingssystemet.

4. Bekräfta den slutliga placeringen genom endoskopisk visualisering. Bekräfta att implantatets proximala slingor är inriktade med mittnässusslans anteriora kant (se bild nedan). Bekräfta att implantatet ligger an mot vävnaden för att maximera läkemedlets frisättning. För att justera implantatets position används vanliga kirurgiska instrument.



Postoperativ vård:

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

KLINISKA PRÖVNINGAR

Implantatet PROPELs effektivitet och säkerhet vid användning hos vuxna patienter med kronisk bihåleinflammation som genomgår funktionell endoskopisk sinuskirurgisk åtgärd (FESS) har undersökts 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 anliggning, 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 blindade 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 effektmätt 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 (≥ 10 mmHg) av intraokulärt tryck fram till dag 90. Ögonundersökningar omfattade även bedömningar av förändring av eller utveckling av linsgrumlighet.

Andelen införingar 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.

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

Någon signifikant ökning av intraokulärt tryck rapporterades inte i studien.

^aAlla 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.

^bIntraokulärt tryck

^cExakta 2-sidiga konfidensintervall beräknas med Clopper och Pearsons metod.

^dAv fristående panel vid dag 30

^eAv kliniska prövare vid kliniken, dag 30

^fMcNemars test användes för att få det 2-sidiga p-värdet vid alfa-nivå 0,05 för alla effektmätt. En exakt version användes för resultatmätt med <20 disharmoniska par. Ett exakt binomialtest användes för att få det 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 studiekliniker. 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 spaltampa 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 bihålor), adherens 1,1 % (1/90 bihålor) och lateralisering av mittnäsmusslan 4,4 % (4/90 bihålor). Implantat avlägsnades från 3 patienter (6,0 %) på grund av postoperativ huvudvärk med koppling till skorpbildning. 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. Medelvärde 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 placering av implantat. Implantatens 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 bihåleimplantatet PROPEL 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. Trettiotvå 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 signifikant minskning av inflammation i etmoidalsinus, vilket graderades med en 100 mm visuell 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 bildning av polypoid vävnad fram till dag 30 jämfört med kontrollimplantatet.

OGYNSAMMA HÄNDELSER

OBSERVERADE OGYNSAMMA HÄNDELSER

I tre prospektiva kliniska prövningar som utfördes i USA och som omfattade 205 patienter studerades totalt 400 bihåleimplantat. Av dessa 400 implantat var 250 läkemedelseluerande (243 var PROPEL™ bihåleimplantat 23 mm och 7 var en kortare version innehållande 220 µg MF 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 någon av de tre prövningarna.

Ogynnsamma händelser (oavsett relation till implantat) rapporterades hos ≥ 2 % av patienterna i alla tre prövningarna visas i tabellen till höger.

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

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

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
- Smärtatryck/huvudvärk kan uppkomma genom vidhäftning av sårkorpa på, eller närvaron av, implantat
- Inandning av små fragment av implantat (inte observerat i kliniska prövningar)
- Reaktion mot främmande föremål, inklusive bildning av granulatsvavnad

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
- svaginflammation

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
- myalgi

Det kan förekomma andra biverkningar som i dagsläget inte förutses.

Symboler som används på produktetiketter				
Artikelnummer	Får ej återanvändas	Använd senast	15°C 30°C 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. 2014 © Intersect ENT Inc. Med ensamrätt. INTERSECT ENT® och PROPEL® är registrerade varumärken som tillhör Intersect ENT, Inc.

Norsk (NO)

LES ALLE INSTRUKSJONENE NØYE FØR BRUK

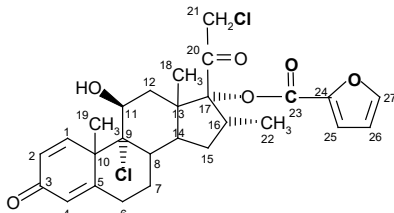
STERIL: Sterilisert med stråling. Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
OPPBEVARING: Produktet skal oppbevares i romtemperatur (ca. 25 °C), men 15–30 °C er tillatt under transport.
ENGANGSBRUK: Produktet leveres sterilt og kun til engangsbruk.

PRODUKTBEKRIVELSE

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

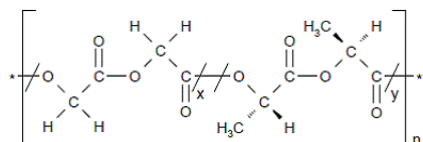
Beskrivelse av legemiddelets komponenter

PROPEL sinusimplantat inneholder mometasonfuroat (virkestoff), et syntetisk kortikosteroid med antiinflammatorisk aktivitet. Mometasonfuroat er et hvitt til gråhvitt pulver. Det kjemiske navnet er 9 α , 21-dikloro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion 17-(2-furoat), med den empiriske formelen C₂₇H₃₀Cl₂O₆, 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. MF 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.



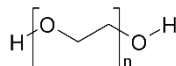
Kjemisk struktur av mometasonfuroat

De inaktive innholdsstoffene 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.

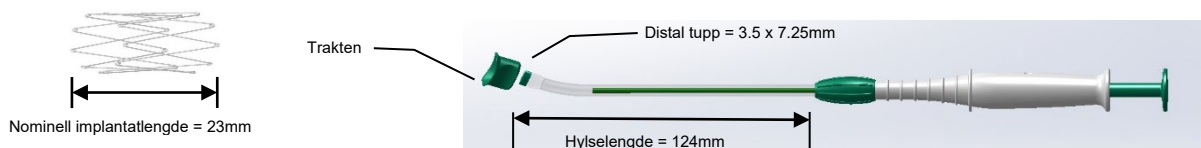


Kjemisk struktur av polyetylen glykol

Beskrivelse av implantatets komponenter

PROPEL-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 etmoidalsinusanatomien 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-implantatet må settes inn av lege under endoskopisk visualisering. Et innsettningssystem leveres for å få tilgang til etmoidalsinus og sette inn implantatet.



INDIKASJONER OG TILTENKT BRUK

PROPEL-sinusimplantatet er beregnet på bruk hos pasienter \geq 18 år etter etmoidalsinuskirurgi for å opprettholde åpenhet og dermed redusere behovet for postoperativ intervensjon, for eksempel kirurgisk adhesjonslysering og/eller bruk av orale steroider. PROPEL-sinusimplantatet separerer slimhinnevev, stabiliserer den midtre nesemuslingen, forhindrer obstruksjon av adhesjoner og reduserer ødem.

KONTRAIKASJON:

Bruk av PROPEL-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-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 personskade 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.

LEGEMIDDELINFORMASJON

VIKRNINGSMEKANISME: 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: Etter bilateral plassering av legemiddeleluerende 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 langsiktige 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-sinusimplantatet. PROPEL-sinusimplantatet skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen.

AMMING

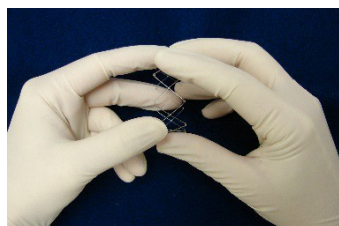
Det er ikke kjent om mometasonfuroat utskilles i morsmelk. Fordi andre kortikosteroider utskilles i morsmelk hos mennesker, skal PROPEL-implantatet kun brukes hvis de potensielle fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen.

DOSERING OG ADMINISTRERING

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

BRUKSVEILEDNING

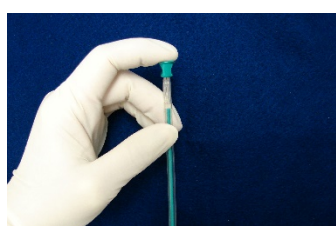
1. Fjern implantatet og innsettningssystemet fra den beskyttende emballasjen ved bruk av steril teknikk. Se etter åpenbare skader. Merk: Påse at trakten er koblet til den distale enden av innsettningssystemet.
 2. Implantatet må komprimeres og lastes inn i tuppen av innsettningssystemet før bruk.
 - a. Skyv implantatet forsiktig av holderen.
 - b. Grip implantatet mellom fingrene på begge hender, og komprimer implantatet forsiktig.
 - c. Sett det komprimerte implantatet inn i trakten festet til den distale tuppen på innsettningssystemet.
 - d. Skyv implantatet forsiktig inn i trakten (så langt som mulig) med fingertuppen.
 - e. 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-implantatet være i krympet tilstand i mer enn tre minutter før plassering.
- f. Implantatet kan komprimeres og lastes inn i tuppen av innsettningssystemet opptil to ganger.



Trinn 2b



Trinn 2c



Trinn 2d

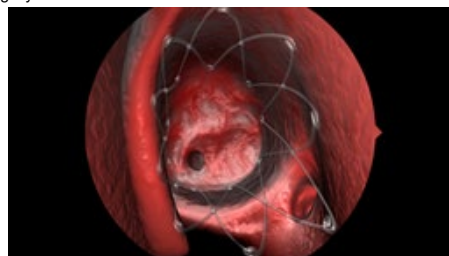


Trinn 2e

3. For tilstrekkelig visualisering, sørg for hemostase i opererte sinushuler før innføring. Før innsettningssystemet inn i sinushulen ved hjelp av endoskopisk visualisering. Slik setter du inn implantatet:

- a. Påse at innsettningssystemet er orientert slik at den distale tuppen er bøyd oppover mot det bakre taket av sinushulen.
- b. Juster den proximale enden av implantatet med forkanten av den midtre nesemuslingen.
- c. Sett inn implantatet ved å trykke ned stemplet mens du samtidig trekker ut innsettningssystemet.

4. Bekreft den endelige plasseringen ved hjelp av endoskopisk visualisering. Bekreft at de proximale løkkene til implantatet er rettet inn med forkanten av den midtre nesemuslingen (se illustrasjon under). 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.

KLINISKE STUDIER

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 sinuser 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 studiesentre. 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 videoendoskoper 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 studiesentrene.

Det første sikkerhetsendepunktet var okulær sikkerhet, definert som fravær av klinisk betydningsfull forøynning (≥ 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.

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

En betydelig økning i intraokulært trykk er ikke rapportert i studien.
^aAlle pasienter returnerte på besøket 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 anatomien. Utilstrekkelig avbildning av den aktuelle anatomien 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 sinuser på begge sider.
^bIntraokulært trykk
^cNøyaktige 2-sidige konfidensintervaller beregnes med en metode fra Clopper og Pearson.
^dAv et uavhengig panel ved dag 30
^eAv kliniske utprøvere på senteret ved dag 30
^fMcNemars 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 innmilde 50 pasienter med enten unilaterale eller bilaterale etmoidalsinussykdom ved 7 studiesentre. 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 spalteleupeundersøkelse 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 sinuser), adhesjoner 1,1 % (1/90 sinuser), og lateralisering av midtre nesemusling 4,4 % (4/90 sinuser). Implantater ble fjernet fra 3 pasienter (6,0 %) grunnet postoperative hodepiner forbundet med skorpedannelse. Én av disse hendelsene ble ansett å være enhetsrelatert, og var den eneste enhetsrelaterte bivirkningen som ble 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 innmilde 50 pasienter ved 4 studiesentre. 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 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 polypp ved til og med dag 30, sammenlignet med kontrollimplantatet.

BIVIRKNINGER OBSERVERTE BIVIRKNINGER

I tre prospektive kliniske studier utført i USA med 205 pasienter ble totalt 400 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 MF, bare tilgjengelig i pilotstudien), og 150 var ikke-eluerende 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 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 tabellført til og med dag 60 i gjennomførbarhetsstudien og ADVANCE-studien, og til og med dag 90 i ADVANCE II-studien.

Bivirkninger (uansett forhold til implantatet) rapportert hos ≥ 2 % av pasienter i alle tre studier, vises i tabellen til høyre.

MULIGE BIVIRKNINGER

Risikoer forbundet med bruk av PROPEL-sinusimplantatet antas å være like de som opplever av pasienter som gjennomgår plassering av sinusimplantater eller nesestamp. 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)
- Fremmedlegemerespons, inkludert dannelse av granulassjonsvev















Mulige risikoer eller bivirkninger forbundet med intranasalt mometasonfuroat inkluderer:

- nasal irritasjon
- overfølsomhetsreaksjoner
- 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
- brekninger
- candidiasis
- glaukom / økning av intraokulært trykk
- grå stær / endringer i linseopasitet
- artralgi
- myalgi

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

Det kan oppstå andre mulige bivirkninger som for tiden er uforutsette					
 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 tilfeldige 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. 2014 © Intersect ENT Inc. Med enerett. INTERSECT ENT® og PROPEL® er registrerte varemerker for Intersect ENT, Inc.