



# Embosphere<sup>®</sup>

Microspheres

<b>INSTRUCTIONS FOR USE</b>	<b>ENGLISH</b>	<b>2</b>
<b>MODE D'EMPLOI</b>	<b>FRANÇAIS (FRENCH)</b>	<b>8</b>
<b>INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>	<b>PORTUGUÊS (PORTUGUESE)</b>	<b>14</b>
<b>INSTRUCCIONES DE USO</b>	<b>ESPAÑOL (SPANISH)</b>	<b>20</b>
<b>使用说明</b>	<b>中文 (CHINESE)</b>	<b>26</b>

**CAUTION:** Federal (U.S.A.) law restricts this device to use by or on the order of a licensed physician.

#### INTENDED USE:

Embosphere Microspheres are indicated for use in embolization of arteriovenous malformations, hypervascular tumors, and symptomatic uterine fibroids.

#### CLINICAL APPLICATIONS FOR UTERINE FIBROIDS:

Uterine fibroid embolization (UFE) is an alternative treatment for women requiring treatment for relief of symptoms attributed to uterine fibroids including heavy menstrual bleeding, pelvic pain or pressure, and/or urinary dysfunction.

#### MAGNETIC RESONANCE IMAGING:

Embosphere Microspheres are made of tris-acryl polymer impregnated with porcine gelatin and have no ferrous composition.

#### DEVICE DESCRIPTION:

Embosphere Microspheres are part of a family of embolic materials based on Merit Medical's proprietary microsphere technology. These spheres are designed to offer controlled, targeted embolization.

Embosphere Microspheres are biocompatible, hydrophilic, nonresorbable, microspheres produced from an acrylic polymer and impregnated with porcine gelatin. Embosphere Microspheres are available in a range of calibrated sphere sizes.

#### DEVICE PACKAGING:

- Embosphere Microspheres are contained in a sterile, 20 mL pre-filled syringe, packaged in a peel-away pouch.
- Each syringe contains approximately 1.0 mL or 2.0 mL of Embosphere Microspheres in a pyrogen-free, sterile, physiological saline.

The following contraindications, warnings, precautions, and instructions for use are organized to present information applicable to all indications (i.e., hypervascular tumors, arteriovenous malformations and uterine fibroids) first, followed by indication-specific information (i.e., UFE and neurological).

#### CONTRAINDICATIONS:

##### All indications

- Patients intolerant to occlusion procedures
- Vascular anatomy or blood flow that precludes catheter placement or embolic agent injection
- Presence or likely onset of vasospasm
- Presence or likely onset of hemorrhage
- Presence of severe atheromatous disease
- Presence of feeding arteries smaller than distal branches from which they emerge
- Presence of arteries supplying the lesion not large enough to accept Embosphere Microspheres
- Presence of collateral vessel pathways potentially endangering normal territories during embolization
- Vascular resistance peripheral to the feeding arteries precluding passage of Embosphere Microspheres into the lesion
- In large diameter arteriovenous shunts (i.e., where the blood does not pass through an arterial/capillary/venous transition but directly from an artery to a vein)
- In the pulmonary vasculature

##### UFE Specific Contraindications

- Pregnant women
- Suspected pelvic inflammatory disease or any other active pelvic infection
- Any malignancy of the pelvic region
- Endometrial neoplasia or hyperplasia
- Presence of one or more submucosal fibroid(s) with more than 50% growth into the uterine cavity
- Presence of pedunculated serosal fibroid as the dominant fibroid(s)

- Fibroids with significant collateral feeding by vessels other than the uterine arteries

##### Neurological Specific Contraindications

- Presence of patent extra-to-intracranial anastomoses or shunts
- Presence of end arteries leading directly to cranial nerves
- In any vasculature where Embosphere Microspheres could pass directly into the internal carotid artery, vertebral artery, intracranial vasculature or the above listed vessels

#### WARNINGS:

##### All Indications

- Embosphere Microspheres contain gelatin of porcine origin, and therefore, could cause an immune reaction in patients who are hypersensitive to collagen or gelatin. Careful consideration should be given prior to using this product in patients who are suspected to be allergic to injections containing gelatin stabilizers.
- Studies have shown that Embosphere Microspheres do not form aggregates, and, as a result, penetrate deeper into the vasculature as compared to similarly sized PVA particles. Care must be taken to choose larger sized Embosphere Microspheres when embolizing arteriovenous malformations with large shunts to avoid passage of the spheres into the pulmonary or coronary circulation.
- Some of the Embosphere Microspheres may be slightly outside of the range, so the physician should be sure to carefully select the size of Embosphere Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of occlusion in the vasculature and after consideration of the arteriovenous angiographic appearance. The size of Embosphere Microspheres should be selected to prevent passage from artery to vein.
- Because of the significant complications of misembolization, extreme caution should be used for any procedures involving the extracranial circulation encompassing the head and neck, and the physician should carefully weigh the potential benefits of using embolization against the risks and potential complications of the procedure. These complications can include blindness, hearing loss, loss of smell, paralysis and death.
- Serious radiation-induced skin injury may occur to the patient due to long periods of fluoroscopic exposure, large patient diameter, angled x-ray projections, and multiple image recording runs or radiographs. Refer to your facility's clinical protocol to ensure the proper radiation dose is applied for each specific type of procedure performed. Physicians should monitor patients that may be at risk.
- Onset of radiation-induced injury to the patient may be delayed. Patients should be counseled on potential radiation side effects and whom they should contact if they show symptoms.
- Pay careful attention for signs of mistargeted embolization. During injection carefully monitor patient vital signs to include SaO<sub>2</sub> (e.g. hypoxia, CNS changes). Consider terminating the procedure, investigating for possible shunting, or increasing microsphere size if any signs of mistargeting occur or patient symptoms develop.
- Consider upsizing the microspheres if angiographic evidence of embolization does not quickly appear evident during injection of the microspheres.

##### UFE Specific Warnings

##### Warnings about UFE and Pregnancy

- The effects of UFE on the ability to become pregnant and carry a fetus to term, and on the development of the fetus, have not been determined. Therefore, this procedure should only be performed on women who do not intend future pregnancy.
- Women who become pregnant following UFE may be at increased risk for postpartum hemorrhage, preterm delivery, cesarean delivery, and malpresentation.
- Devascularization of the uterine myometrium resulting from UFE may theoretically put women who become pregnant following UFE at increased risk of uterine rupture.

### Other UFE Warnings

- When using Embosphere Microspheres for uterine fibroid embolization, do not use microspheres smaller than 500 microns.
- An appropriate gynecologic work-up should be performed on all patients presenting for embolization of uterine fibroids (e.g., gynecologic history, fibroid imaging, endometrial sampling to rule out carcinoma in patients with abnormal menstrual bleeding).
- The diagnosis of uterine sarcoma could be delayed by taking a non-surgical approach (such as UFE) to treating fibroids. It is important to pay close attention to warning signs for sarcoma (e.g., rapid tumor growth, postmenopausal with new uterine enlargement, MRI findings) and to conduct a more thorough work-up of such patients prior to recommending UFE. Recurrent or continued tumor growth following UFE should be considered a potential warning sign for sarcoma and surgery should be considered.

### Warnings about use of small microspheres

- Careful consideration should be given whenever use is contemplated of embolic agents that are smaller in diameter than the resolution capability of your imaging equipment. The presence of arteriovenous anastomoses, branch vessels leading away from the target area or emergent vessels not evident prior to embolization can lead to mistargeted embolization and severe complications.
- Microspheres smaller than 100 microns will generally migrate distal to anastomotic feeders and therefore are more likely to terminate circulation to distal tissue. Greater potential of ischemic injury results from use of smaller sized microspheres and consideration must be given to the consequence of this injury prior to embolization. The potential consequences include, swelling, necrosis, paralysis, abscess and/or stronger post embolization syndrome.
- Post embolization swelling may result in ischemia to tissue adjacent to target area. Care must be given to avoid ischemia intolerant, nontargeted tissue such as nervous tissue.

### **PRECAUTIONS:**

#### All Indications

- Patients with known allergy to contrast medium may require corticosteroids prior to embolization.
- Additional evaluations or precautions may be necessary in managing periprocedural care for patients with the following conditions:
  - Bleeding diathesis or hypercoagulable state
  - Immunocompromise
- Do not use if the syringe, plunger seal, or tray package appear damaged.
- For single patient use only - contents supplied sterile - never reuse, reprocess, or resterilize the contents of a syringe that has been opened. Reusing, reprocessing or resterilizing may compromise the structural integrity of the device and/or lead to device failure, which in turn may result in patient injury, illness or death. Reusing, reprocessing or resterilizing may also create a risk of contamination of the device and/or cause patient infection or cross 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, illness or death of the patient. All procedures must be performed according to accepted aseptic technique.
- Do not connect the 20 mL syringe with Embosphere Microspheres directly to a microcatheter for embolic delivery, as a catheter occlusion may result.
- The syringe is intended for embolic use only. Do not use for any other application.
- Select the size and quantity of Embosphere Microspheres appropriate for the pathology to be treated.
- Embolization with Embosphere Microspheres should only be performed by physicians who have received appropriate interventional embolization training in the region to be treated.

#### UFE Specific Precautions

- There is an increased chance of retro-migration of Embosphere Microspheres into unintended blood vessels as uterine artery flow diminishes. Embolization should be stopped when the vasculature surrounding the fibroid can no longer be visualized but before complete stasis in the uterine artery.

- UFE should only be performed by Interventional Radiologists who have received appropriate training for treatment of uterine leiomyomata (fibroids).

### **POTENTIAL COMPLICATIONS:**

#### All Indications

Vascular embolization is a high-risk procedure. Complications may occur at any time during or after the procedure, and may include, but are not limited to, the following:

- Paralysis resulting from untargeted embolization or ischemic injury from adjacent tissue edema
- Undesirable reflux or passage of Embosphere Microspheres into normal arteries adjacent to the targeted lesion or through the lesion into other arteries or arterial beds, such as the internal carotid artery, pulmonary, or coronary circulations
- Pulmonary embolism due to arterial venous shunting
- Ischemia at an undesirable location, including ischemic stroke, ischemic infarction (including myocardial infarction), and tissue necrosis
- Capillary bed occlusion and tissue damage
- Vessel or lesion rupture and hemorrhage
- Vasospasm
- Recanalization
- Foreign body reactions necessitating medical intervention
- Infection necessitating medical intervention
- Complications related to catheterization (e.g., hematoma at the site of entry, clot formation at the tip of the catheter and subsequent dislodgment, and nerve and/or circulatory injuries, which may result in leg injury)
- Allergic reaction to medications (e.g., analgesics)
- Allergic reaction to contrast media or embolic material
- Pain and/or rash, possibly delayed from the time of embolization
- Death
- Blindness, hearing loss, loss of smell, and/or paralysis
- Additional information is found in the Warnings section

#### UFE Specific Potential Complications

- The most frequently anticipated post procedure complications are abdominal pain, discomfort, fever and/or nausea, collectively known as "Post-embolization Syndrome." Some patients may also experience constipation. This is generally managed with prescription or over-the-counter medications.
- Premature ovarian failure (i.e., menopause)
- Amenorrhea
- Infection of the pelvic region
- Uterine/ovarian necrosis
- Phlebitis
- Deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism
- Vaginal discharge
- Tissue passage, fibroid sloughing, or fibroid expulsion post UFE
- Post-UFE intervention to remove necrotic fibroid tissue
- Vagal reaction
- Transient hypertensive episode
- Hysterectomy

#### Neurological Specific Potential Complications

- Ischemic stroke or ischemic infarction
- Neurological deficits, including cranial nerve palsies

### **STORAGE AND STERILITY:**

- Embosphere Microspheres must be stored in a cool, dry and dark place in their original syringe and packaging.
- Use by the date indicated on the syringe label.
- Do not freeze.
- Do not resterilize.

### **INSTRUCTIONS FOR USE:**

**Inspect packaging prior to use to ensure seal integrity for maintenance of sterility.**

- Carefully evaluate the vascular network associated with the lesion using high resolution imaging prior to beginning the embolization procedure.
- Embosphere Microspheres are available in a range of sizes. Because of the potential for misembolization and the inherent variability in sphere sizes, the physician should be sure to carefully select the size of Embosphere Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of

occlusion in the vasculature.

- When embolizing arteriovenous malformations (AVMs), choose an Embosphere Microsphere size that will occlude the nidus without passing through the AVM.
- When embolizing uterine fibroids, choose an Embosphere Microsphere size of 500 microns or greater.
- Choose a delivery catheter based on the size of the target vessel and the microsphere size being used. Embosphere Microspheres can tolerate temporary compression of up to 33% in order to facilitate passage through the delivery catheter.
- Introduce the delivery catheter into the target vessel according to standard techniques. Position the catheter tip as close as possible to the treatment site to avoid inadvertent occlusion of normal vessels.
- Embosphere Microspheres are not radiopaque. It is recommended that the embolization be monitored using fluoroscopic visualization by adding the appropriate amount of contrast medium to the physiologic suspension fluid.

#### To deliver Embosphere Microspheres:

- Match the total volume in the syringe with the same volume of undiluted contrast, which will result in a 50% microsphere/saline and 50% contrast solution. Remove all air from the syringe. To evenly suspend the Embosphere Microsphere/contrast solution, gently invert the 20 mL syringe several times. Attach the 20 mL syringe to one port of the luer-lock 3-way stopcock. Attach a 1 mL or 3 mL injection syringe to another port on the stopcock and, if desired, a delivery catheter may be attached to the remaining port on the stopcock. Wait several minutes to allow the Embosphere Microspheres to suspend in the solution. Draw the Embosphere Microspheres/contrast solution into the injection syringe slowly and gently to minimize the potential of introducing air into the system. Purge all air from the system prior to injection. Inject the Embosphere Microspheres/contrast solution under fluoroscopic visualization with the injection syringe using a slow pulsatile injection while observing the contrast flow rate. If there is no effect on the flow rate, repeat the delivery process with additional injections of the Embosphere Microspheres/contrast solution. Consider using larger sized Embosphere Microspheres if the initial injections do not alter the contrast flow rate. If the Embosphere Microspheres/contrast solution requires re-suspension, gently invert the 20 mL syringe several times. Exercise conservative judgment in determining the embolization endpoint.
- Femoral puncture can result in arterial spasm. This may predispose to femoral thrombosis (e.g., leg injury). Femoral patency should be re-assessed prior to final catheter removal.
- Upon completion of the treatment, remove the catheter while maintaining gentle suction so as not to dislodge Embosphere Microspheres still within the catheter lumen.
- Apply pressure to the puncture site until hemostasis is complete.
- Discard any open, unused Embosphere Microspheres.

#### **Additional UFE specific instructions:**

- At the discretion of the physician, pneumatic compression devices may be used for patients currently taking hormone therapy, uterine volume >1000cc, and patients that are overweight to lower the risk of deep vein thrombosis.
- Embolization should be stopped when the vasculature surrounding the fibroid can no longer be visualized but before complete stasis in the uterine artery. There is an increased chance of retro-migration of Embosphere Microsphere into unintended blood vessels as uterine artery flow diminishes.

#### **UFE PATIENT COUNSELING INFORMATION:**

- Patients should have a clear understanding prior to embolization of who will provide their post procedure care and whom to contact in case of an emergency after embolization. Patient information brochures are available and distributed by Merit Medical.
- UFE candidates should have an understanding of the potential benefits, risks, and adverse events associated with UFE. In particular, patients should understand that there is a chance their fibroid-related symptoms will not improve following UFE.

#### **UFE CLINICAL STUDY SUMMARY:**

##### Study Design

A prospective multi-center trial was conducted to study UFE using Embosphere Microspheres for treatment of symptomatic uterine fibroids. A total of 132 women who desired to keep their uterus and avoid surgery were treated by UFE in the study; 30 in an initial feasibility study and 102 in the pivotal study. Those patients included in the pivotal study were followed for 3 years, with clinical measures of outcome obtained at 3, 6, 12, 24 and 36 months after treatment. Seven investigational sites participated in the study.

The study was designed to determine whether UFE using Embosphere Microspheres could reduce symptoms associated with symptomatic fibroids, such as abnormal bleeding, pain, discomfort, and urinary problems.

##### Primary study endpoints included:

- Reduction in menstrual bleeding from baseline to 6 months post-UFE as measured using a Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBLAC)
- Improvement in bulk symptoms (pelvic pain, pelvic discomfort/ bloating, and urinary dysfunction) as measured using a patient symptom questionnaire
- Improvement in quality of life as measured using the SF-12 Health Status Questionnaire

##### Secondary endpoints included:

- Other measures of changes in menstrual bleeding
- Reduction of uterus and fibroid size
- Hospitalization time
- Time to return to normal activities
- Evaluations of patient satisfaction with the procedure

Adverse events and complications were also evaluated with respect to type, rate, and severity.

Eligibility criteria included age between 30 and 50 years, inclusive, infertile or no plans to become pregnant, one or more symptomatic uterine fibroids, uterine volume 250 cc or fibroid volume 4 cc, and baseline PBLAC  $\geq$  150. Women were excluded from the study if they were pregnant, had a history of pelvic inflammatory disease, submucosal fibroid(s) with more than 50% growth into the uterine cavity, pedunculated subserosal fibroid(s) as the dominant fibroid(s), significant collateral feeding by vessels other than uterine artery, adenomyosis as the dominant cause of symptoms, endometrial or pre-malignant hyperplasia, any malignancy of the pelvic region, any active infection of the pelvic region, known allergy to IV contrast or gelatin, bleeding diathesis, immunocompromised, post-menopausal or baseline FSH > 40 mIU/mL, or treatment with GnRH agonist within the previous 3 months.

Pre-treatment evaluations included routine gynecological exam and testing, standard laboratory testing, ultrasound or MRI, menstrual bleeding record (UFE group), and self-assessment questionnaires relating to overall health (SF-12), menstrual bleeding, and fibroid symptoms.

##### **Study Results**

Of the 102 patients enrolled in the pivotal study, 96 patients had complete baseline data and of these, 69 (72%) had known outcomes after 3 years after UFE treatment. Not all patients provided all outcome measures at the final follow-up interval, and the numbers providing follow-up are detailed in each of the tables provided.

##### **Procedure, Discharge, and Recovery Information**

All UFE procedures performed in both the feasibility and pivotal studies were technically successful with no intraoperative complications that prevented completion of the procedure. The majority (77%) of the UFE procedures were performed using a 5 Fr catheter with either a 4 Fr (19%) or 3 Fr (3%) in the remainder. Seventy-two patients were treated with 500-700 micron spheres, 66 patients with 700-900 micron spheres and 18 patients with 900-1200 micron spheres. Many of the patients were treated with more than one sphere size. The most common treatment approach was to start with a smaller sphere size and then to increase the size if

necessary. The volume of spheres required varied inversely with the sphere size as an average of 7.2 cc of 500-700 micron spheres was used as compared to 6 cc of 700-900 micron spheres and 4.1 cc of 900-1200 micron spheres.

The majority of UFE patients underwent the procedure while under conscious sedation with a local anesthetic given at the puncture site. No UFE procedures were performed under general anesthesia. The average UFE procedure time from first arterial puncture to final catheter removal was 58 ± 28 minutes (range 10-140 minutes). Eighty-seven percent of the UFE patients were discharged from the hospital on the day following the embolization procedure and 12% on the same day as the procedure. UFE patients were back to work or returned to normal daily activities in an average of 10.7 days.

### Primary Efficacy Endpoints

#### Menstrual Bleeding

To be eligible for UFE in the feasibility and pivotal studies, patients were required to have abnormally heavy menstrual bleeding, with a baseline score of ≥150 on the Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBLAC) of Janssen et al. (1995). Additional measures were also used to assess changes in menstrual bleeding, including patient self-assessment of their bleeding level and a menorrhagia questionnaire. Changes in menstrual bleeding generally occurred quickly following UFE, with 92% of the patients showing improvement by 3 months. Out of the 102 patients from the pivotal study, only 48 patients completed the menorrhagia questionnaire at 36 months, and paired data were available from only 41 patients. However, the results show a substantial and statistically significant improvement in scores (with lower scores being better) and the mean scores remained improved for the duration of the study (Table 1). These findings are well aligned with the patient self-assessment of menstrual bleeding (Table 2). At baseline, 54% of patients rated their bleeding as extremely heavy and 42% rated their bleeding as moderately heavy. During the 36-month follow-up, only 3% or less rated their bleeding as extremely heavy and less than 28% of patients complained of moderately heavy bleeding. At 36 months after treatment, 22% of patients noted that they were not having menstrual periods.

**Table 1 – Results of the Menorrhagia Questionnaire**

	All data				
	Mean score standard deviation		Range		
	Mean score standard deviation	Range	Mean score standard deviation	Range	
Before Treatment (n=96)	47.9±13.1	14.29–83.33	45.2±13.5	14.3–83.3	
After Treatment	3 mo (n=83)	24.5±13.1	7.1–64.3	22.9±10.7	7.1–54.8
	6 mo (n=83)	21.03±11.9	7.1–64.3	18± 8.6	7.1–52.4
	12 mo (n=78)	17.1±10.1	2.4–61.9	18.6±11.7	2.4–61.9
	24 mo (n=67)	19.7±11.8	0–54.8	17.8±9.4	0–54.8
	36 mo (n=48)	19.2±11	0–57.1	20.1± 10.7	0–57.1

Note.—The difference between the scores at each time interval and that at baseline were statistically significant (P <.001). P value was calculated with tests, paired tests, and sign tests.

\* Paired data are from those patients who had data available at each follow-up interval (N 41).

**Table 2 – Patient Assessment of Menstrual Bleeding**

	Description of Bleeding					
	Extremely heavy	Moderately heavy	Normal	Light	No Periods	
Before Treatment (n=95)	54 (57)	40 (42)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
After Treatment	3 mo (n=87)	3 (3)	38 (44)	27 (31)	13 (15)	6 (7)
	6 mo (n=88)	3 (3)	25 (28)	37 (42)	18 (20)	5 (6)
	12 mo (n=83)	1 (1)	17 (20)	38 (46)	21 (25)	6 (7)
	24 mo (n=71)	2 (3)	17 (24)	33 (46)	15 (21)	4 (6)
	36 mo (n=59)	1 (2)	14 (24)	27 (37)	9 (15)	13 (22)

Note.—Data are given as numbers of patients. Numbers in parentheses are percentages.

### Bulk Symptoms

Bulk symptoms of pain, discomfort and urinary problems (Table 3) were substantially improved in most patients, although a smaller number of patients had substantially improved urinary symptoms at each of the data intervals.

**Table 3 – Bulk Symptom Status: Proportion of Patients with Moderate to Substantial Improvement after Embolization**

	Symptom		
	Pelvic pain	Pelvic discomfort	Urinary problems
3 mo (n=86)	63 (73)	61 (71)	46 (53)
6 mo (n=87)	68 (78)	71 (82)	58 (66)
12 mo (n=81)	77 (83)	67 (81)	56 (69)
24 mo (n=73)	60 (83)	61 (83)	44 (62)
36 mo (n=59)	49 (83)	49 (83)	42 (69)

Note.—Data are given as numbers of patients. Numbers in parentheses are percentages.

### Quality of Life

The SF-12 Health Status questionnaire was used to assess changes in general physical and mental health status following treatment. The goal of this endpoint was to demonstrate at least a moderate improvement in the overall quality of life. Results of the SF-12 Health Status questionnaire are presented in Table 4. This 12-question questionnaire is scored and normalized to a mean score of 50 and a standard deviation of 10 for the general U.S. population. The mean physical and mental summary score for patients before embolization was 45. The physical summary score increased to 51.8 by 3 months and to 53.7 by 36 months, whereas the mean mental score was 52.1 at 3 months and 53.3 at 36 months. The patient's perception of health status correspondingly increased, from a mean of 69.5 to 86.3 by 36 months. At the conclusion of the study, 84% of patients were very or moderately satisfied with the symptom control of the procedure.

**Table 4 – Results of SF-12 Questionnaire with Regard to Overall Health Status and Satisfaction with Outcome**

	Parameter Evaluated								No. of patients who were moderately or very satisfied	
	Physical status			Mental status			Overall health status			
	Mean score standard deviation	Range	P value	Mean score standard deviation	Range	P value	Mean score standard deviation	Range		
Before Treatment (n=96)	45±8.3	26–61.6		45±11.5	22.3–63.4		69.5±19.1	0–100		
After Treatment	3 mo (n=88)	51.8±6.7	22.3–58.5	<.001	52.1±7.7	23.8–61.6	<.001	82.6±14.2	28.7–100	78 (89%)
	6 mo (n=88)	52.4±6.2	23.3–62.6	<.001	52.9±7.9	20.5–60.8	<.001	85.1±11.3	43.8–100	78 (89%)
	12 mo (n=82)	52.6±5.9	23.1–64.1	<.001	52.6±7.8	23.2–61.7	<.001	86.4±14.2	0–100	84 (91%)
	24 mo (n=73)	53.5±6.3	24.8–59.8	<.001	53.8±7.7	21.8–64.3	<.001	83.9±15.3	0–100	64 (88%)
	36 mo (n=61)	53.7±5.1	30.7–62.8	<.001	53.3±7.4	25.2–63.1	<.001	86.3±11.2	48–100	52 (85%)

### Secondary Efficacy Endpoints

#### Fibroid and Uterine Volume

Uterine imaging by MRI or ultrasound for UFE patients did not extend past the 6-month follow-up. Uterine and fibroid volumes were calculated using the formula for the volume of a prolate ellipse (LxWxDx0.52). Significant decreases in both uterine volume (measured as including the cervix) and uterine fibroid volume were recorded for the UFE group by the 3-month evaluation, with further improvements seen at 6 months (p<0.001 at both time periods as compared to baseline). Table 5 summarizes the percent changes in uterine and fibroid volumes at 6 months following treatment. This table includes uterine volume data from 91 of the 108 UFE Phase II patients (84%) and fibroid volume data from 83 of these patients (77%) who had complete and evaluable imaging reports at baseline, and at 3 months and 6 months following UFE treatment. Increases in uterine volumes were reported for 11 patients (12%) and increases in fibroid volumes for 8 patients (8%) by the 6-month evaluation.

**Table 5 – Percent Change in Uterine and Fibroid Volumes from Baseline**

	% Decrease at 6 Months
<b>Uterine Volume (cc)</b>	
N	91
Mean	33.2% (30.5%)
Range	-93.6% to 82.0%
<b>Fibroid Volume (cc)</b>	
N	83
Mean	50.9% (41.7%)
Range	-173.4% to 99.7%

A positive percent change indicates a decrease in volume, while a negative percent change indicates an increase in volume.

### Patient Satisfaction

Ninety-two of 100 UFE patients (92%) who completed the patient satisfaction questionnaire at 6 months were slightly, moderately or very satisfied with the outcome of their procedure, with the majority being very satisfied. Satisfaction remained relatively high three years after UFE treatment, with 52 out of 61 patients (85%) surveyed reported they were moderately or very satisfied.

### ADVERSE EVENTS:

Adverse event data is reported for all 132 patients for up to 6 months after being treated by UFE (Table 6). There were no unanticipated adverse device effects or unanticipated adverse events reported in this study. Table 6 presents 51 adverse events judged to be probably or possibly associated with the procedure, which occurred in 37 of the 132 UFE patients (28%). Seven of the 51 events (14%) occurred during the UFE procedure, five (10%) between the procedure and hospital discharge, 17 (33%) from hospital discharge to 1 month post-procedure, 11 (22%) from 1 to 3 months post-procedure, 4 (8%) from 3 to 6 months post-procedure, and 7 (14%) greater than 6 months post-procedure. The most common adverse event was an allergic reaction or rash, which occurred in 8 of the 132 patients (6%), and which were generally judged by the treating physician to be related to the drugs or contrast agent used during the procedure. All reactions resolved spontaneously or with treatment. Four patients had hysterectomies following UFE, for an overall hysterectomy rate of 3%. One hysterectomy was performed at 2 months post-UFE due to sustained fever/possible infection. The other three were elective hysterectomies due to dissatisfaction with UFE outcome, which occurred at 2, 10, and 11 months post-UFE. One patient (<1%) had a repeat UFE after her uterine arteries were found to be patent.

**Table 6 – Timing and Type of Probably or Possibly UFE-Related Adverse Events**

Event Description	# of Patient Complaints	# of Events	Procedure	In Hospital	<1 Month	1-3 Months	3-6 Months	>6 Months
Hysterectomy following UFE	4	4				2		2
Allergic reaction/Rash	8	8	2	3	3			
Fibroid/Tissue passage or removal	5	6			2	3		1
Pain related adverse events	4	4			3	1		
Catheter/puncture site related injury	6	7	1	2	4			
Urinary Tract Infection/ Cystitis	3	4			1	1	1	1
Vaginal Infection/ Vaginitis	5	7			2	1	2	2
Vaginal Irritation/ Burning/Discharge	2	2			1	1		
Other	9	9	4		1	2	1	1
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>51</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

\*A total of 34 out of 132 patients (26%) experienced one or more adverse event in this study. The number of patients in this column reflects the fact that some patients experienced more than one adverse event.

### REFERENCES:














#### UFE Specific

- Spies JB, Cornell C, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Benenati JF, Long-term Outcome from Uterine Fibroid Embolization with Tris-acryl Gelatin Microspheres: Results of a Multicenter Study. *J Vasc Interv Radiol*, 2007; 18:203-207.
- Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch RL, Pelage JP, Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata, *J Vasc Interv Radiol*, 2001;12:1059-1063.
- Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K, Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol*, 2002;100:873-80.
- Goldberg J, Pereira L, and Berghella V, Pregnancy After Uterine Artery Embolization. *Obstet Gynecol*, 2002;100(5):869-872.
- Scialli A, Alternatives to hysterectomy for benign conditions. *Int J Fert Women's Med*, 1998;43(4): 186-91.
- Nikolic B, Spies JB, Campbell L, Walsh SM, Abbara S, Lundsten MJ, Uterine artery embolization: reduced radiation with refined technique. *J Vasc Interv Radiol*, 2001;12(1):39-44.
- Worthington-Kirsch R, G Popky, F Hutchins, Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: Quality-of-life assessment and clinical response. *Radiol*, 1998;208: 625-629.
- Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, Merland JJ, Ravina JH, Rymer R, Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and mid-term follow-up. *Radiology*, 2000;215(2):428-431.
- Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales. 3rd ed. Lincoln, RI: Quality Metric; 1998.

#### All indications

- Bendszus M, Klein R, Burger R, et al.: Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. *AJNR*, 21(2): 255-61, Feb 2000.
- Deveikis JP: Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations: materials and techniques. *Neuroimaging Clin of N Am*, 8(2):401-424, 1998.
- Frizzel RT, Fisher WS: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: A review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurg*, 37(6):1031-1040, Dec 1995.
- Gomes, A: Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: Use of alternative approaches. *Radiology*, 190:191-8, Jan 1994.
- Terada, T; Kinoshita, Y; Yokote, H; Tsuura, M; Itakura, T; Komai, N; Nakamura, Y; Tanaka, S; Kuriyama, T: Preoperative embolization of meningiomas fed by ophthalmic branch arteries. *Surg Neurol*, 45:161-6, 1996.

Information on packaging:

Symbol	Designation
	Manufacturer: Name & Address
	Use by date: year-month-day
	Batch code
	Catalog number
	Do not re-sterilize
	Do not use if package is damaged
	Keep away from sunlight
	Keep dry
	Do not re-use
	Caution - Refer to Instructions For Use
	Non-pyrogenic
	Sterilized using steam
	Lower limit of temperature

All serious or life-threatening adverse events or deaths associated with use of Embosphere Microspheres should be reported to the U.S. Food and Drug Administration under the MedWatch program and to the device manufacturer. Information about the MedWatch program and forms for reporting adverse events can be obtained at [www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053074.htm](http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053074.htm) or by calling toll free 888-463-6332. Reports to Merit Medical, Inc. can be made by calling toll free 800-394-0295.

**MISE EN GARDE :** la législation fédérale des États-Unis stipule que ce produit ne doit être utilisé que par ou sur ordonnance d'un médecin agréé.

#### UTILISATION PRÉVUE :

L'utilisation des microsphères Embosphere est indiquée dans l'embolisation des malformations artérioveineuses, des tumeurs hypervasculaires, et des fibromes utérins symptomatiques.

#### APPLICATIONS CLINIQUES POUR LES FIBROMES UTÉRINS :

L'embolisation des fibromes utérins (EFU) est une option de traitement pour les femmes nécessitant un traitement pour le soulagement des symptômes attribués à des fibromes utérins, y compris des saignements menstruels abondants, des douleurs ou pressions pelviennes, et/ou un dysfonctionnement urinaire.

#### IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE :

Les microsphères Embosphere sont fabriquées à partir de polymère acrylique trisacryl imprégné de gélatine porcine et n'ont pas de composition ferreuse.

#### DESCRIPTION DU DISPOSITIF :

Les microsphères Embosphere appartiennent à une gamme de matériaux embolisants basés sur la technologie de microsphère exclusive de Merit Medical. Ces sphères sont conçues pour offrir une embolisation contrôlée et ciblée.

Les microsphères Embosphere sont des microsphères biocompatibles, hydrophiles et non résorbables produites à partir d'un polymère acrylique et imprégnées de gélatine porcine. Les microsphères Embosphere sont proposées dans un grand nombre de tailles de sphères calibrées.

#### EMBALLAGE DU DISPOSITIF :

- Les microsphères Embosphere sont contenues dans une seringue de 20 ml préremplie stérile, emballée dans un sachet détachable.
- Chaque seringue contient environ 1,0 ml ou 2,0 ml de microsphères Embosphere dans une solution physiologique stérile apyrogène.

Les contre-indications, mises en garde, précautions et instructions suivantes relatives à l'utilisation sont organisées en présentant les informations applicables à toutes les indications (par ex., les tumeurs hypervasculaires, les malformations artérioveineuses et les fibromes utérins) en premier, suivi des informations propres à l'indication (c.-à-d. EFU et système neurologique).

#### CONTRE-INDICATIONS :

##### Toutes les indications

- Patients intolérants aux procédures d'occlusion
- Anatomie vasculaire ou circulation sanguine empêchant le positionnement du cathéter ou l'injection de l'agent embolique
- Présence ou risque de survenue de vasospasme
- Présence ou risque de survenue d'hémorragie
- Présence de maladie athéromateuse grave
- Présence d'artères nourricières plus petites que les branches distales d'où elles émergent
- Présence d'artères alimentant la lésion pas assez grandes pour accepter les microsphères Embosphere
- Présence de vaisseaux collatéraux susceptibles de mettre en danger des territoires normaux pendant l'embolisation
- Résistance vasculaire périphérique des artères alimentant la lésion interdisant le passage des microsphères Embosphere dans la lésion
- Dans les shunt artérioveineux de grand diamètre (c.-à-d. lorsque le sang ne passe pas à travers une transition artérielle/capillaire/veineuse, mais va directement d'une artère à une veine)
- Dans le système vasculaire pulmonaire

##### Contre-indications propres à l'EFU

- Femmes enceintes
- Suspicion de maladie inflammatoire pelvienne ou toute autre infection pelvienne active
- Toute tumeur maligne de la région pelvienne
- Néoplasie ou hyperplasie endométriale
- Présence d'un ou plusieurs fibromes sous-muqueux ayant une croissance de plus de 50 % dans la cavité utérine
- Présence de fibromes séreux pédiculés comme fibromes dominants
- Fibromes ayant une alimentation collatérale importante par d'autres vaisseaux que les artères utérines

##### Contre-indications propres au système neurologique

- Présence manifeste de shunts ou d'anastomoses extra-intracrâniennes
- Présence d'artères terminales menant directement aux nerfs crâniens
- Dans tous les systèmes vasculaires où les microsphères Embosphere pourraient passer directement dans l'artère carotide interne, l'artère vertébrale, la structure vasculaire intracrânienne ou les vaisseaux énumérés ci-dessus

#### AVERTISSEMENTS :

##### Toutes les indications

- Les microsphères Embosphere contiennent de la gélatine d'origine porcine, et pourraient donc provoquer une réaction immunitaire chez les patients qui présentent une hypersensibilité au collagène ou à la gélatine. Il faut faire particulièrement attention avant d'utiliser ce produit chez les patients suspectés d'être allergiques aux injections contenant des stabilisants à base de gélatine.
- Des études ont montré que les microsphères Embosphere ne forment pas d'agrégats, et, par conséquent, pénètrent plus profondément dans le système vasculaire que les particules de PVA de taille similaire. Il faut prendre soin de choisir des microsphères Embosphere de grande taille lors de l'embolisation de malformations artérioveineuses avec de grands shunts afin d'éviter le passage des sphères dans la circulation pulmonaire ou coronarienne.
- Certaines des microsphères Embosphere peuvent se situer légèrement hors des limites, de sorte que le médecin doit veiller à sélectionner soigneusement la taille des microsphères Embosphere en fonction de la taille des vaisseaux ciblés au niveau d'occlusion souhaité dans la structure vasculaire et après avoir pris en compte l'aspect artérioveineux à l'angiographie. La taille des microsphères Embosphere doit être sélectionnée pour empêcher le passage de l'artère à la veine.
- En raison des complications importantes liées à une mauvaise embolisation, il convient de faire preuve d'une grande attention au cours de toute procédure impliquant la circulation extra-crânienne englobant la tête et le cou, et le médecin doit évaluer avec soin les avantages potentiels de l'utilisation de l'embolisation par rapport aux risques et aux complications potentielles de cette procédure. Ces complications peuvent comprendre la cécité, une perte de l'ouïe, une perte de l'odorat, une paralysie et le décès.
- Des lésions cutanées résultant de rayonnements importants peuvent survenir chez le patient à la suite de longues expositions à la fluoroscopie, si le patient a un grand diamètre, si les projections de rayons X sont effectuées de biais et en cas d'enregistrement de plusieurs séries d'images ou radiographies. Reportez-vous au protocole clinique de votre établissement pour vérifier que la dose de radiation appropriée est appliquée pour chaque type de procédure réalisée. Les médecins doivent surveiller les patients qui peuvent être à risque.
- L'apparition d'une lésion liée aux rayonnements chez le patient peut être retardée. Les patients doivent être informés des effets secondaires potentiels des rayonnements et des personnes à contacter en cas de symptômes.
- Soyez particulièrement attentif aux signes d'embolisation mal ciblée. Pendant l'injection, surveillez attentivement les constantes vitales du patient, y compris la SaO<sub>2</sub> (p. ex. hypoxie, variations du système nerveux central). En cas de



signe d'embolisation mal ciblée ou si le patient développe des symptômes, envisagez d'arrêter la procédure, de rechercher la présence éventuelle d'un shunt ou d'augmenter la taille des microsphères.

- Envisagez d'augmenter la taille des microsphères si des signes angiographiques d'embolisation n'apparaissent pas rapidement pendant l'injection des microsphères.

#### Avertissements propres à l'EFU

##### Avertissements à propos de l'EFU et de la grossesse

- Les effets de l'EFU sur la capacité à devenir enceinte et à porter un fœtus à terme, et sur le développement du fœtus, n'ont pas été déterminés. Par conséquent, cette procédure ne doit être effectuée que sur les femmes qui n'ont pas l'intention d'avoir une future grossesse.
- Les femmes qui deviennent enceintes à la suite d'une EFU peuvent courir un risque accru d'hémorragie post-partum, d'accouchement prématuré, d'accouchement par césarienne, et de mauvaise présentation.
- La dévascularisation du myomètre utérin résultant d'une EFU peut théoriquement faire courir un risque accru de rupture utérine chez les femmes qui deviennent enceintes à la suite d'une EFU.

##### Autres avertissements propres à l'EFU

- Lorsque vous utilisez les microsphères Embosphere pour l'embolisation des fibromes utérins, n'utilisez pas des microsphères plus petites que 500 microns.
- Une investigation gynécologique appropriée doit être effectuée sur toutes les patientes qui se présentent pour l'embolisation des fibromes utérins (par ex., antécédents gynécologiques, imagerie des fibromes, échantillonnage de l'endomètre pour exclure un carcinome chez les patientes présentant des saignements menstruels anormaux).
- Le diagnostic de sarcome utérin pourrait être retardé en adoptant une approche non-chirurgicale (comme l'EFU) pour le traitement des fibromes. Il est important de prêter attention aux signes précurseurs de sarcome (par ex. croissance tumorale rapide, patiente post-ménopausique avec nouvel élargissement de l'utérus, résultats de l'IRM) et de procéder à une investigation plus approfondie de ces patientes avant de recommander l'EFU. Une croissance tumorale récurrente ou continue à la suite de l'EFU doit être considérée comme un signe précurseur potentiel de sarcome et une intervention chirurgicale doit être envisagée.

##### Avertissements à propos de l'utilisation de petites microsphères

- Il convient de se montrer particulièrement attentif si vous envisagez d'utiliser des agents emboliques d'un diamètre inférieur à la capacité de résolution de votre équipement d'imagerie. La présence d'anastomoses artérioveineuses, de ramifications vasculaires s'éloignant de la zone ciblée ou de vaisseaux émergents qui n'étaient pas évidents avant l'embolisation peut aboutir à une embolisation mal ciblée et provoquer de graves complications.
- Les microsphères de taille inférieure à 100 microns s'éloignent généralement des dispositifs d'alimentation anastomotiques et sont donc plus susceptibles de mettre fin à la circulation dans le tissu distal. L'utilisation de microsphères de petite taille augmente le risque de lésion ischémique et il convient de tenir compte des conséquences possibles d'une telle lésion avant l'embolisation. Ces conséquences comprennent l'apparition d'un œdème, d'une nécrose, d'une paralysie, d'un abcès et/ou d'un syndrome post-embolisation plus prononcé.
- Un œdème post-embolisation peut provoquer une ischémie dans les tissus voisins de la zone ciblée. Il convient de veiller tout particulièrement à éviter l'ischémie des tissus intolérants et non ciblés, tels que les tissus nerveux.

#### **PRÉCAUTIONS :**

##### Toutes les indications

- Les patients présentant une allergie connue au produit de contraste devront éventuellement prendre des corticostéroïdes avant l'embolisation.
- Des évaluations ou des précautions supplémentaires peuvent être nécessaires pour gérer les soins périopératoires chez les patients atteints des affections suivantes:
  - Diathèse saignante ou état d'hypercoagulation
  - Déficit immunitaire

- Ne pas utiliser si la seringue, le joint de piston, ou l'emballage du plateau semblent endommagés.
- À usage unique - Contenu livré stérile - Ne jamais réutiliser, retraiter ni restériliser le contenu d'une seringue qui a été ouverte. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation risqueraient de compromettre l'intégrité structurelle du dispositif et/ou de provoquer une défaillance qui, à son tour, pourrait provoquer une blessure, une maladie, voire le décès du patient. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation pourraient également générer un risque de contamination du dispositif et/ou provoquer une infection ou une infection croisée du patient, y compris, sans s'y limiter, la transmission de maladie(s) infectieuse(s) d'un patient à un autre. La contamination du dispositif pourrait provoquer une blessure, une maladie, voire le décès du patient. Toutes les procédures doivent être effectuées conformément à la technique d'asepsie acceptée.
- Ne pas connecter la seringue de 20 ml contenant les microsphères Embosphere directement à un microcathéter pour l'infusion embolique, car cela peut entraîner une occlusion du cathéter.
- Ce produit est destiné à un usage unique. Ne pas l'utiliser pour une autre application.
- Sélectionnez la taille et la quantité de microsphères Embosphere appropriées pour la pathologie à traiter.
- L'embolisation avec les microsphères Embosphere doit être effectuée uniquement par des médecins qui ont reçu une formation appropriée sur l'embolisation interventionnelle dans la région à traiter.

##### Précautions propres à l'EFU

- Il y a un risque accru de rétro migration des microsphères Embosphere dans les vaisseaux sanguins non ciblés lorsque le flux de l'artère utérine diminue. L'embolisation doit être arrêtée lorsque le système vasculaire entourant le fibrome ne peut plus être visualisé, mais avant la stase complète de l'artère utérine.
- L'EFU doit être effectuée uniquement par des radiologues interventionnels qui ont reçu une formation appropriée pour le traitement des léiomyomes utérins (fibromes).

#### **COMPLICATIONS POTENTIELLES :**

##### Toutes les indications

L'embolisation vasculaire est une procédure à haut risque. Des complications peuvent survenir à tout moment pendant ou après l'intervention et peuvent comprendre, sans s'y limiter :

- Paralysie résultant d'une embolisation non ciblée ou de la lésion ischémique liée à un œdème des tissus adjacents
- Reflux indésirable ou passage des microsphères Embosphere dans les artères normales adjacentes à la lésion ciblée ou à travers la lésion et dans d'autres artères ou lits artériels, tels que la carotide interne, la circulation pulmonaire ou coronaire
- Embolie pulmonaire liée à un shunt artérioveineux
- Ischémie sur un site indésirable, notamment AVC ischémique, infarctus ischémique (y compris l'infarctus du myocarde) et nécrose des tissus
- Occlusion du lit capillaire et lésion des tissus
- Rupture du vaisseau ou de la lésion et hémorragie
- Vasospasme
- Recanalisation
- Réactions aux corps étrangers nécessitant une intervention médicale
- Infection nécessitant une intervention médicale
- Complications liées à la cathétérisation (p. ex. hématome au site d'entrée, formation d'un caillot à la pointe du cathéter et délogement ultérieur, et lésions nerveuses et/ou circulatoires pouvant provoquer une blessure de la jambe)
- Réaction allergique aux médicaments (p. ex. analgésiques)
- Réaction allergique au produit de contraste ou au matériau embolique
- Douleur et/ou éruption cutanée, éventuellement retardée, après l'embolisation
- Décès
- Cécité, perte de l'ouïe, perte de l'odorat et/ou paralysie
- Des informations supplémentaires figurent dans la section Avertissements

### Complications possibles propres à l'EFU

- Les complications les plus fréquentes après la procédure sont les douleurs abdominales, l'inconfort, la fièvre et/ou des nausées, que l'on désigne collectivement sous le nom de « syndrome post-embolisation ». Certaines patientes peuvent également souffrir de constipation. Cela est généralement géré avec des médicaments sur ordonnance ou en vente libre.
- Insuffisance ovarienne prématurée (c.-à-d. ménopause)
- Aménorrhée
- Infection de la région pelvienne
- Nécrose utérine/ovarienne
- Phlébite
- Thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire
- Pertes vaginales
- Passage de tissus, desquamation du fibrome, ou expulsion du fibrome après l'EFU
- Intervention post-EFU pour enlever les tissus nécrosés du fibrome
- Réaction vagale
- Épisode d'hypertension transitoire
- Hystérectomie

### Complications possibles propres au système neurologique

- AVC ischémique ou infarctus ischémique
- Déficits neurologiques, y compris paralysies des nerfs crâniens

### **STOCKAGE ET STÉRILITÉ :**

- Les microsphères Embosphere doivent être conservées dans un lieu frais, sec et sombre, dans leur seringue et emballage d'origine.
- Utiliser avant la date indiquée sur l'étiquette de la seringue.
- Ne pas congeler.
- Ne pas restériliser.

### **MODE D'EMPLOI :**

#### **Inspectez l'emballage avant d'utiliser le produit pour assurer l'intégrité de l'étanchéité afin de maintenir la stérilité.**

- Évaluez soigneusement le réseau vasculaire associé à la lésion en utilisant une imagerie à haute résolution avant de commencer la procédure d'embolisation.
- Les microsphères Embosphere sont proposées dans un grand nombre de tailles. Étant donné le risque de mauvaise embolisation et la variabilité inhérente des tailles de sphères, le médecin doit veiller à sélectionner soigneusement la taille des microsphères Embosphere en fonction de la taille des vaisseaux ciblés au niveau d'occlusion souhaité dans la structure vasculaire.
- Lors de l'embolisation de malformations artérioveineuses (MAV), choisissez une taille de microsphères Embosphere qui occlura le nidus sans traverser les MAV.
- Lors de l'embolisation de fibromes utérins, choisissez une taille de microsphères Embosphere de 500 microns ou plus.
- Choisissez un cathéter d'infusion en fonction de la taille du vaisseau cible et de la taille des microsphères utilisées. Les microsphères Embosphere peuvent tolérer une compression temporaire de 33 %, afin de faciliter le passage à travers le cathéter d'infusion.
- Introduisez le cathéter d'infusion dans le vaisseau cible en utilisant les techniques standard. Placez l'extrémité du cathéter aussi près que possible du site de traitement pour éviter l'occlusion accidentelle des vaisseaux normaux.
- Les microsphères Embosphere ne sont pas radio-opaques. Il est recommandé de contrôler l'embolisation par visualisation fluoroscopique en ajoutant la quantité appropriée de produit de contraste dans le fluide de suspension physiologique.

### Pour infuser les microsphères Embosphere :

- Associez le volume total de la seringue au même volume de produit de contraste non dilué, ce qui produira une solution composée à 50 % de microsphères/solution saline et à 50 % de produit de contraste. Videz tout l'air de la seringue. Pour suspendre uniformément la solution de microsphères Embosphere/produit de contraste, retournez doucement la seringue de 20 ml à plusieurs reprises. Fixez la seringue de 20 ml sur un port du robinet à 3 voies Luer Lock. Fixez une seringue d'injection de 1 ou 3 ml sur un autre port du robinet et, si vous le souhaitez, un cathéter d'infusion peut être fixé sur le port restant du robinet. Attendez quelques minutes

pour permettre la suspension des microsphères Embosphere dans la solution. Aspirez lentement et doucement la solution de microsphères Embosphere/produit de contraste dans la seringue d'injection pour minimiser le risque d'introduire de l'air dans le système. Purgez tout l'air du système avant l'injection. Injectez la solution de microsphères Embosphere/produit de contraste sous visualisation fluoroscopique avec la seringue d'injection en utilisant une injection pulsatile lente tout en observant le débit du produit de contraste. S'il n'y a pas d'effet sur le débit, répétez le processus d'infusion avec des injections supplémentaires de la solution de microsphères Embosphere/produit de contraste. Envisagez l'utilisation de microsphères Embosphere de plus grande taille si les injections initiales ne modifient pas le débit du produit de contraste. Si la solution de microsphères Embosphere/produit de contraste exige une nouvelle suspension, retournez doucement la seringue de 20 ml à plusieurs reprises. Exercez un jugement prudent dans la détermination du point final de l'embolisation.

- Une ponction fémorale peut entraîner des spasmes artériels. Cela peut prédisposer à une thrombose fémorale (par ex. blessure à la jambe). La perméabilité fémorale doit être réévaluée avant le retrait définitif du cathéter.
- À la fin du traitement, retirez le cathéter tout en maintenant une aspiration douce de façon à ne pas déloger les microsphères Embosphere qui se trouvent toujours dans la lumière du cathéter.
- Appliquez de la pression sur le site de ponction jusqu'à la réalisation de l'hémostase.
- Éliminez les éventuelles microsphères Embosphere ouvertes, non utilisées.

### **Instructions supplémentaires propres à l'EFU :**

- À la discrétion du médecin, des dispositifs de compression pneumatique peuvent être utilisés pour les patientes sous traitement hormonal, ayant une volume utérin > 1000 cc, et les patientes qui sont en surpoids afin de réduire le risque de thrombose veineuse profonde.
- L'embolisation doit être arrêtée lorsque le système vasculaire entourant le fibrome ne peut plus être visualisé, mais avant la stase complète de l'artère utérine. Il y a un risque accru de rétromigration des microsphères Embosphere dans les vaisseaux sanguins non ciblés lorsque le flux de l'artère utérine diminue.

### **RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'INFORMATION DES PATIENTES AU SUJET DE L'EFU :**

- Les patientes doivent savoir clairement avant l'embolisation quelle est la personne qui leur fournira des soins après la procédure et quelles sont les personnes à contacter en cas d'urgence après l'embolisation. Des brochures d'information à l'intention des patientes sont disponibles et distribuées par Merit Médical.
- Les candidates à l'EFU doivent comprendre les avantages, les risques et les événements indésirables potentiels associés à l'EFU. En particulier, les patientes doivent comprendre qu'il y a un risque que leurs symptômes liés au fibrome ne s'améliorent pas à la suite de l'EFU.

### **RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE CLINIQUE RELATIVE À L'EFU :**

#### Conception de l'étude

Une étude multicentrique prospective a été menée pour étudier l'EFU réalisée à l'aide de microsphères Embosphere pour le traitement des fibromes utérins symptomatiques. Au total, 132 femmes souhaitant conserver leur utérus et éviter une opération chirurgicale ont été traités par EFU dans l'étude : 30 dans une étude de faisabilité initiale et 102 dans l'étude pivot. Les patientes incluses dans l'étude pivot ont été suivies pendant 3 ans, et des mesures cliniques des résultats ont été réalisées à 3, 6, 12, 24 et 36 mois après le traitement. Sept sites de recherche ont participé à l'étude.

L'étude a été conçue pour déterminer si l'EFU réalisée à l'aide de microsphères Embosphere pourrait réduire les symptômes associés aux fibromes symptomatiques, tels que les saignements anormaux, la douleur, l'inconfort et les problèmes urinaires.

#### Les critères d'évaluation primaires comprenaient :

- Réduction des saignements menstruels par rapport à la ligne de base à 6 mois post-EFU selon les mesures réalisées à l'aide d'un diagramme figuratif d'évaluation des saignements

- Amélioration des symptômes associés au volume (douleur pelvienne, inconfort/ballonement pelvien, et dysfonctionnement urinaire), mesurée à l'aide d'un questionnaire portant sur les symptômes des patientes
- Amélioration de la qualité de vie mesurée à l'aide du questionnaire sur l'état de santé SF-12

#### Les critères d'évaluation secondaires comprenaient :

- Autres mesures des changements en matière de saignements menstruels
- Réduction de la taille de l'utérus et des fibromes
- Durée d'hospitalisation
- Temps de reprise des activités normales
- Évaluations de la satisfaction des patientes à l'égard de la procédure

Les événements indésirables et les complications ont également été évalués en ce qui concerne le type, le taux et la gravité.

Les critères d'admissibilité comprenaient : âge compris entre 30 et 50 ans, inclusivement, infertile ou sans intention de devenir enceinte, un ou plusieurs fibromes utérins symptomatiques, volume de l'utérus de 250 cc ou volume de fibrome de 4 cc, et diagramme figuratif d'évaluation des saignements de base  $\geq 150$ . Les femmes ont été exclues de l'étude dans les cas suivants : enceinte, antécédents de maladie inflammatoire pelvienne, fibrome(s) muqueux ayant une croissance de plus de 50 % dans la cavité utérine, fibrome(s) sous-séreux pédiculé(s) comme fibrome(s) dominant(s), alimentation collatérale importante par d'autres vaisseaux que l'artère utérine, adénomyose comme cause principale des symptômes, hyperplasie pré-maligne ou de l'endomètre, malignité de la région pelvienne, infection active de la région pelvienne, allergie connue au produit de contraste IV ou à la gélatine, diathèse hémorragique, immunodéprimée, post-ménopausique ou FSH de base  $> 40$  mIU/mL, ou traitement avec un agoniste de la GnRH dans les 3 mois précédents.

Les évaluations préalables au traitement comprenaient : examen et analyses gynécologiques de routine, analyses de laboratoire standard, échographie ou IRM, antécédents de saignements menstruels (groupe EFU), et questionnaires d'auto-évaluation relatifs à la santé générale (SF-12), aux saignements menstruels, et aux symptômes de fibromes.

#### Résultats de l'étude

Sur les 102 patientes incluses dans l'étude pivot, 96 patientes avaient des données complètes de référence et parmi celles-ci, 69 (72 %) avaient des résultats connus au bout de 3 ans après le traitement d'EFU. Toutes les patientes n'ont pas fourni toutes les mesures des résultats à l'intervalle de suivi final, et les chiffres de celles ayant fourni un suivi sont détaillés dans chacun des tableaux fournis.

#### Informations relatives à la procédure, à la sortie de l'hôpital et à la récupération

Toutes les procédures d'EFU effectuées dans le cadre des études de faisabilité et des études pivots ont été techniquement réussies sans complications peropératoires ayant empêché l'achèvement de la procédure. La majorité (77 %) des procédures d'EFU ont été effectuées en utilisant un cathéter 5 Fr, et un 4 Fr (19 %) ou 3 Fr (3 %) pour le reste. Soixante-deux patientes ont été traitées avec des sphères de 500-700 microns, 66 patientes avec des sphères de 700-900 microns et 18 patientes avec des sphères de 900-1200 microns. La plupart des patientes ont été traitées avec plusieurs tailles de sphères. L'approche de traitement la plus courante consistait à commencer par une petite taille de sphère, en augmentant ensuite la taille si nécessaire. Le volume de sphères requis variait en raison inverse de la taille des sphères : en moyenne, on a utilisé 7,2 cc de sphères de 500-700 microns, contre 6 cc de sphères de 700-900 microns et 4,1 cc de sphères de 900-1200 microns.

La majorité des patientes ont subi la procédure d'EFU sous sédation consciente en ayant reçu un anesthésique local sur le site de ponction. Aucune procédure d'EFU n'a été réalisée sous anesthésie générale. La durée moyenne de la procédure d'EFU de la ponction artérielle initiale au retrait final du cathéter était de 58  $\pm$  28 minutes (plage de 10-140 minutes). Quatre-vingt-sept pour cent des patientes sont sorties de l'hôpital le lendemain de la procédure d'embolisation et 12 % le même jour que la procédure.

Les patientes ont repris le travail ou leurs activités quotidiennes normales dans une moyenne de 10,7 jours.

#### Critères d'évaluation primaires

##### Saignements menstruels

Pour être admissible à l'EFU dans les études de faisabilité et pivots, les patientes devaient avoir des saignements menstruels anormalement abondants, avec un score de base  $\geq 150$  sur le diagramme figuratif d'évaluation des saignements de Janssen et al. (1995). Des mesures supplémentaires ont également été utilisées pour évaluer les changements en matière de saignements menstruels, y compris l'auto-évaluation par les patientes de leur niveau de saignement et un questionnaire sur les ménorragies. Les changements en matière de saignements menstruels sont apparus généralement rapidement après l'EFU, puisque 92 % des patientes ont affiché une amélioration dans les 3 mois. Sur les 102 patientes de l'étude pivot, seules 48 patientes ont rempli le questionnaire sur les ménorragies à 36 mois, et les données appariées disponibles portaient sur seulement 41 patientes. Cependant, les résultats montrent une amélioration substantielle et statistiquement significative des scores (avec de meilleurs scores inférieurs) et l'amélioration des scores moyens s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude (tableau 1). Ces résultats correspondent bien à l'auto-évaluation par les patientes des saignements menstruels (tableau 2). Au départ, 54 % des patientes ont évalué leurs saignements comme étant extrêmement abondants et 42 % ont évalué leurs saignements comme étant assez abondants. Au cours du suivi de 36 mois, seulement 3 % ou moins ont évalué leurs saignements comme étant extrêmement abondants et moins de 28 % des patientes se plaignaient de saignement assez abondants. À 36 mois après le traitement, 22 % des patientes ont indiqué ne pas avoir de périodes menstruelles.

**Tableau 1 – Résultats du questionnaire sur les ménorragies**

		Toutes les données		Données appariées (n = 41)*	
		Score moyen écart-type	Plage	Score moyen écart-type	Plage
Avant le traitement (n = 96)		47,9 $\pm$ 13,1	14,29-83,33	45,2 $\pm$ 13,5	14,3-83,3
Après le traitement	3 m (n = 83)	24,5 $\pm$ 13,1	7,1-64,3	22,9 $\pm$ 10,7	7,1-54,8
	6 m (n = 83)	21,03 $\pm$ 11,9	7,1-64,3	18 $\pm$ 8,6	7,1-52,4
	12 m (n = 78)	17,1 $\pm$ 10,1	2,4-61,9	18,6 $\pm$ 11,7	2,4-61,9
	24 m (n = 67)	19,7 $\pm$ 11,8	0-54,8	17,8 $\pm$ 9,4	0-54,8
	36 m (n = 48)	19,2 $\pm$ 11	0-57,1	20,1 $\pm$ 10,7	0-57,1

Remarque : La différence entre les scores à chaque intervalle de temps et celle à la ligne de base étaient statistiquement significatives

( $P < 0,001$ ). La valeur P a été calculée à partir des analyses, des analyses appariées, et des analyses des signes.

\* Les données appariées sont celles des patientes qui avaient des données disponibles à chaque intervalle de suivi (N 41).

**Tableau 2 – Évaluation par les patientes des saignements menstruels**

		Description des saignements				
		Extrêmement abondants	Assez abondants	Normaux	Légers	Aucune période
Avant le traitement (n = 95)		54 (57)	40 (42)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Après le traitement	3 m (n = 87)	3 (3)	38 (44)	27 (31)	13 (15)	6 (7)
	6 m (n = 88)	3 (3)	25 (28)	37 (42)	18 (20)	5 (6)
	12 m (n = 83)	1 (1)	17 (20)	38 (46)	21 (25)	6 (7)
	24 m (n = 71)	2 (3)	17 (24)	33 (46)	15 (21)	4 (6)
	36 m (n = 59)	1 (2)	14 (24)	27 (37)	9 (15)	13 (22)

Remarque : Les données correspondent au nombre de patientes. Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages.

#### Symptômes associés au volume

Les symptômes associés au volume, comme la douleur, l'inconfort et les problèmes urinaires (tableau 3), ont été sensiblement améliorés chez la plupart des patientes, bien qu'un petit nombre de patientes ait sensiblement amélioré les symptômes urinaires à chacun des intervalles de données.

**Tableau 3 – État des symptômes associés au volume : Proportion des patientes affichant une amélioration moyenne à importante après l'embolisation**

	Symptôme		
	Douleur pelvienne	Inconfort pelvien	Problèmes urinaires
3 m (n=86)	63 (73)	61 (71)	46 (53)
6 m (n=87)	68 (78)	71 (82)	58 (66)
12 m (n=81)	77 (83)	67 (81)	56 (69)
24 m (n=73)	60 (83)	61 (83)	44 (62)
36 m (n=59)	49 (83)	49 (83)	42 (69)

Remarque : Les données correspondent au nombre de patientes. Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages.

### Qualité de vie

Le questionnaire sur l'état de santé SF-12 a été utilisé pour évaluer les changements en matière d'état de santé physique et mentale générale après le traitement. Ce critère d'évaluation avait pour but de démontrer au moins une amélioration moyenne de la qualité de vie globale. Les résultats du questionnaire sur l'état de santé SF-12 sont présentés dans le tableau 4. Ce questionnaire à 12 questions est noté et normalisé à un score moyen de 50 avec un écart-type de 10 pour la population générale des États-Unis. Le score physique et mental global moyen des patientes avant l'embolisation était de 45. Le score physique global a augmenté à 51,8 à 3 mois et à 53,7 à 36 mois, alors que le score mental moyen était de 52,1 à 3 mois et de 53,3 à 36 mois. La perception par les patientes de leur état de santé a également augmenté, passant de 69,5 en moyenne à 86,3 à 36 mois. À l'issue de l'étude, 84 % des patientes étaient très ou assez satisfaites du contrôle des symptômes par la procédure.

**Tableau 4 – Résultats du questionnaire SF-12 concernant l'état de santé général et la satisfaction par rapport aux résultats**

	Paramètre évalué									
	État physique			État mental			État de santé général		Nbre de patientes assez ou très satisfaites	
	Score moyen écart-type	Plage	Valeur P	Score moyen écart-type	Plage	Valeur P	Score moyen écart-type	Plage		
Avant le traitement (n=96)	45±8,3	26-61,6		45±11,5	22,3-63,4		69,5±19,1	0-100		
Après le traitement	3 m (n=88)	51,8±6,7	22,3-58,5	<0,001	52,1±7,7	23,8-61,6	<0,001	82,6±14,2	28,7-100	78 (89%)
	6 m (n=88)	52,4±6,2	23,3-62,6	<0,001	52,9±7,9	20,5-60,8	<0,001	85,1±11,3	43,8-100	78 (89%)
	12 m (n=82)	53,6±5,9	23,1-64,1	<0,001	52,6±7,8	23,2-61,7	<0,001	86,4±14,2	0-100	84 (91%)
	24 m (n=73)	52,5±6,3	24,8-59,8	<0,001	53,8±7,7	21,8-64,3	<0,001	83,9±15,3	0-100	64 (88%)
	36 m (n=61)	53,7±5,1	30,7-62,8	<0,001	53,3±7,4	25,2-63,1	<0,001	86,3±11,2	48-100	52 (85%)

### Critères d'évaluation secondaires

#### Volume des fibromes et de l'utérus

L'imagerie de l'utérus par IRM ou échographie des patientes ne s'est pas prolongée au-delà du suivi de 6 mois. Les volumes des fibromes et de l'utérus ont été calculés en utilisant la formule du volume d'une ellipse prolate (L x L x P x 0,52). Des diminutions significatives du volume de l'utérus (mesuré en incluant le col utérin) et du volume des fibromes utérins ont été enregistrées pour le groupe EFU à l'évaluation de 3 mois, et d'autres améliorations ont été observées à 6 mois (p < 0,001 dans les deux périodes par rapport à la ligne de base). Le tableau 5 résume les variations en pourcentage des volumes utérins et des fibromes à 6 mois après le traitement. Ce tableau comprend les données sur le volume de l'utérus de 91 des 108 patientes à la phase II de l'EFU (84 %) et les données sur le volume des fibromes de 83 de ces patientes (77 %) qui avaient des rapports d'imagerie complets et évaluable à la ligne de base, et à 3 et 6 mois après le traitement d'EFU. L'évaluation à 6 mois a indiqué une augmentation du volume de l'utérus de 11 patientes (12 %) et une augmentation du volume des fibromes de 8 patientes (8 %).

**Tableau 5 – Variation en pourcentage des volumes utérins et des fibromes par rapport à la ligne de base**

	% Diminution à 6 mois
Volume utérin (cc)	
N	91
Moyenne	33,2% (30,5 %)
Plage	-93,6% à 82,0%
Volume des fibromes (cc)	
N	83
Moyenne	50,9% (41,7 %)
Plage	-173,4% à 99,7 %

Une variation positive en pourcentage indique une diminution du volume, tandis qu'une variation négative indique une augmentation du volume.

### Satisfaction des patientes

Quatre-vingt-douze des 100 patientes (92 %) ayant rempli le questionnaire de satisfaction des patientes à 6 mois étaient légèrement, assez ou très satisfaites des résultats de leur procédure, la majorité étant très satisfaites. La satisfaction est restée relativement élevée trois ans après le traitement d'EFU : 52 des 61 patientes (85 %) interrogées ont déclaré être assez ou très satisfaites.

### ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES :

Les données sur les événements indésirables ont été indiquées pour l'ensemble des 132 patientes à un maximum de 6 mois après avoir été traitées par l'EFU (tableau 6). Il n'y a pas eu d'effets indésirables imprévus associés au dispositif ou d'événements indésirables imprévus indiqués dans cette étude. Le tableau 6 présente 51 événements indésirables jugés être probablement ou possiblement associés à la procédure, qui ont eu lieu chez 37 des 132 patientes (28 %). Sept des 51 événements (14 %) se sont produits au cours de la procédure d'EFU, cinq (10 %) entre la procédure et la sortie de l'hôpital, 17 (33 %) entre la sortie de l'hôpital et 1 mois après la procédure, 11 (22 %) de 1 à 3 mois après la procédure, 4 (8 %) de 3 à 6 mois après la procédure, et 7 (14 %) plus de 6 mois après la procédure. L'événement indésirable le plus fréquent était une réaction allergique ou une éruption cutanée, qui a eu lieu chez 8 des 132 patientes (6 %), et qui a généralement été jugée par le médecin traitant comme étant liée aux médicaments ou à l'agent de contraste utilisés pendant la procédure. Toutes les réactions ont disparu spontanément ou avec un traitement. Quatre patientes ont eu une hystérectomie à la suite de l'EFU, pour un taux d'hystérectomie global de 3 %. Une hystérectomie a été réalisée à 2 mois après l'EFU en raison d'une fièvre soutenue/infection possible. Les trois autres étaient des hystérectomies électives réalisées en raison de l'insatisfaction par rapport aux résultats de l'EFU, qui ont eu lieu à 2, 10, et 11 mois après l'EFU. Une patiente (< 1 %) a eu une nouvelle EFU après que ses artères utérines se sont révélées être ouvertes.

**Tableau 6 – Délai et type d'événements indésirables probablement ou possiblement liés à l'EFU**

Description de l'événement	Nbre de plaintes de patientes	Nbre d'événements	À la Procédure	À l'hôpital	<1 mois	1-3 mois	3-6 mois	>6 mois
Hystérectomie à la suite de l'EFU	4	4				2		2
Réaction allergique/Éruption cutanée	8	8	2	3	3			
Passage ou suppression des fibromes/tissus	5	6			2	3		1
Événements indésirables liés à la douleur	4	4			3	1		
Lésion liée au cathéter/site de ponction	6	7	1	2	4			
Infection des voies urinaires/Cystite	3	4			1	1	1	1
Infection vaginale/Vaginite	5	7			2	1	2	2
Irritation/Bolures/Pertes vaginales	2	2			1	1		
Autre	9	9	4		1	2	1	1
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>51</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

\* Au total, 34 patientes sur 132 (26%) ont enregistré un ou plusieurs événements indésirables dans cette étude. Le nombre de patientes dans cette colonne reflète le fait que certaines patientes ont enregistré plusieurs événements indésirables.

## RÉFÉRENCES :














Propres à l'EFU

1. Spies JB, Cornell C, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Benenati JF, Long-term Outcome from Uterine Fibroid Embolization with Tris-acryl Gelatin Microspheres: Results of a Multicenter Study. *J Vasc Interv Radiol*, 2007;18:203-207.
2. Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch RL, Pelage JP, Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata, *J Vasc Interv Radiol*, 2001;12:1059-1063.
3. Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K, Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol*, 2002;100:873-80.
4. Goldberg J, Pereira L, and Berghella V, Pregnancy After Uterine Artery Embolization. *Obstet Gynecol*, 2002;100(5):869-872.
5. Scialli A, Alternatives to hysterectomy for benign conditions. *Int J Fert Women's Med*, 1998;43(4): 186-91.
6. Nikolic B, Spies JB, Campbell L, Walsh SM, Abbara S, Lundsten MJ, Uterine artery embolization: reduced radiation with refined technique. *J Vasc Interv Radiol*, 2001;12(1):39-44.
7. Worthington-Kirsch R, G Popky, F Hutchins, Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: Quality-of-life assessment and clinical response. *Radiol*, 1998;208: 625-629.
8. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, Merland JJ, Ravina JH, Rymer R, Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and mid-term follow-up. *Radiology*, 2000;215(2):428-431.
9. Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales. 3e éd. Lincoln, RI: Quality Metric; 1998.

## Toutes les indications

1. Bendzus M, Klein R, Burger R, et al.: Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. *AJNR*, 21(2): 255-61, Fév. 2000.
2. Deveikis JP: Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations: materials and techniques. *Neuroimaging Clin of N Am*, 8(2):401-424, 1998.
3. Frizzel RT, Fisher WS: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: A review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurg*, 37(6):1031-1040, Déc. 1995.
4. Gomes, A: Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: Use of alternative approaches. *Radiology*, 190:191-8, Jan. 1994.
5. Terada, T; Kinoshita, Y; Yokote, H; Tsuura, M; Itakura, T; Komai, N; Nakamura, Y; Tanaka, S; Kuriyama, T: Preoperative embolization of meningiomas fed by ophthalmic branch arteries. *Surg Neurol*, 45:161-6, 1996.

## Informations figurant sur l'emballage :

Symbole	Désignation
	Fabriquant : Nom et adresse
	Date limite d'utilisation : année-mois-jour
	Code de lot
	Numéro de référence
	Ne pas restériliser
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Tenir à l'écart de la lumière du soleil
	Conservation au sec
	Ne pas réutiliser
	Attention – Reportez-vous au mode d'emploi
	Apyrogène
	Stérilisé à la vapeur
	Limite inférieure de température

Tous les événements indésirables graves ou menaçant la vie, ou entraînant la mort, liés à l'utilisation des Microsphères Embosphere doivent être signalés au fabricant du dispositif.

**ATENÇÃO:** A lei federal (EUA) restringe a venda deste dispositivo por ou segundo a prescrição por um médico licenciado.

**UTILIZAÇÃO PREVISTA:**

As Microesferas Embosphere são indicadas para embolização de malformações arteriovenosas, tumores hipervasculares e fibróides uterinos sintomáticos.

**APLICAÇÕES MÉDICAS PARA FIBRÓIDES UTERINOS:**

A embolização dos fibróides uterinos (EFU) é um tratamento alternativo para mulheres que requerem tratamento para o alívio de sintomas atribuídos aos fibróides uterinos, incluindo hemorragia menstrual excessivo, dor ou pressão pélvica e/ou disfunções do trato urinário.

**IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:**

As Microesferas Embosphere são compostas por um polímero trasacril impregnado em gelatina porcina e sem composição ferrosa.

**DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO:**

As Microesferas Embosphere fazem parte de uma família de materiais embólicos baseados na tecnologia de microesferas patenteada da Merit Medical. Estas esferas estão concebidas para uma embolização controlada e direcionada.

As Microesferas Embosphere são biocompatíveis, hidrófilas, não reabsorvíveis, microesferas produzidas a partir de um polímero de acrílico e impregnadas em gelatina porcina. As Microesferas Embosphere estão disponíveis numa vasta gama de dimensões de esfera calibradas.

**EMBALAGEM DO DISPOSITIVO:**

- As Microesferas Embosphere são contidas numa seringa pré-carregada de 20 ml e embaladas numa bolsa descartável.
- Cada seringa contém aproximadamente 1,0 ml ou 2,0 ml de Microesferas Embosphere, livres de pirógenos, estéreis e em soro fisiológico.

As contraindicações, avisos, precauções e instruções de utilização que se seguem estão organizadas de forma a apresentar primeiro as informações aplicáveis a todas as indicações (isto é tumores hipervasculares, malformações arteriovenosas e fibróides uterinos), seguidas de informações para indicações específicas (isto é EFU e neurológicas).

**CONTRAINDICAÇÕES:**

Todas as indicações

- Doentes intolerantes a procedimentos de oclusão
- Anatomia vascular ou fluxo de sangue que impede a colocação do cateter ou a injeção do agente embólico
- Presença ou provável desencadeamento de vasoespasmos
- Presença ou provável desencadeamento de hemorragia
- Presença de doença aterosclerótica severa
- Presença de artérias nutricias mais pequenas que os ramos distais dos quais emergem
- Presença de artérias que nutrem a lesão mas não são grandes o suficiente para aceitar as Microesferas Embosphere
- Presença de vias sanguíneas laterais potencialmente ameaçadoras para os territórios normais durante a embolização
- Resistência vascular periférica às artérias nutricias impedindo a passagem das Microesferas Embosphere até à lesão
- Em shunts artério-venosos de grande diâmetro (isto é, onde o sangue não passa através de uma transição venosa/capilar/arterial mas diretamente de uma artéria para uma veia)
- Na vasculatura pulmonar

Contraindicações específicas para EFU

- Mulheres grávidas
- Suspeita de doença inflamatória pélvica ou qualquer outra infeção pélvica ativa
- Qualquer malignidade da região pélvica
- Hiperplasia ou neoplasia endometrial

- Presença de um ou mais fibróides da submucosa com mais de 50% de crescimento para a cavidade uterina
- Presença de fibróide seroso pediculado como fibróide(s) dominante(s)
- Fibróides com nutrição colateral significativa por vasos que não as artérias uterinas

Contraindicações específicas neurológicas

- Presença de shunts ou anastomoses extra-intracranianas persistentes
- Presença de artérias terminais que levam diretamente aos nervos cranianos
- Em qualquer vasculatura onde as Microesferas Embosphere possam passar diretamente para a artéria carótida interna, artéria vertebral, vasculatura intracranial ou vasos listados acima

**AVISOS:**

Todas as indicações

- As Microesferas Embosphere contêm gelatina de origem porcina e, assim, podem provocar uma reação imunológica em doentes com hipersensibilidade ao colagénio ou gelatina. Deve ser efetuada uma avaliação cuidadosa antes de utilizar este produto em doentes com suspeita de alergia a injeções que contêm estabilizadores de gelatina.
- Os estudos demonstraram que as Microesferas Embosphere não formam agregados e, como resultado de tal, penetram mais profundamente na vasculatura quando comparadas com partículas de PVA de dimensão semelhante. Deve ser tomado o cuidado de escolher Microesferas Embosphere de maiores dimensões ao embolizar malformações arteriovenosas com shunts de grande dimensão para evitar a passagem de esferas para a circulação coronária ou pulmonar.
- Algumas das Microesferas Embosphere poderão estar ligeiramente fora do intervalo, como tal o médico deverá selecionar cuidadosamente a dimensão das Microesferas Embosphere de acordo com a dimensão dos vasos alvo ao nível de oclusão desejado na vasculatura e depois de considerar o aspeto angiográfico arteriovenoso. A dimensão das Microesferas Embosphere deverá ser selecionada para impedir a passagem da artéria para a veia.
- Devido às significativas complicações de uma falha da embolização, deverá ser tomado extremo cuidado em quaisquer procedimentos que envolvam a circulação extracraniana que englobe a cabeça e o pescoço e o médico deverá considerar cuidadosamente os potenciais benefícios de utilizar a embolização contra os riscos e potenciais complicações do procedimento. Estas complicações incluem cegueira, perda de audição, perda de olfato, paralisia e morte.
- O doente poderá sofrer lesões graves provocadas pela radiação sobre a pele devido a longos períodos de exposição fluoroscópica, ao facto de ser um doente de grande diâmetro, a projeções de raio-X em ângulo e de múltiplas obtensões de imagens ou radiografias. Consulte o protocolo clínico das instalações para assegurar a aplicação da dose de radiação correta para cada tipo específico de procedimento realizado. Os médicos podem monitorizar os doentes que possam estar sob risco.
- O desencadeamento de ferimentos induzidos por radiação ao doente poderá ser atrasado. Os doentes deverão ser avisados sobre os potenciais efeitos secundários da radiação e quem contactar caso apresentem ditos sintomas.
- Preste particular atenção aos sinais de uma embolização mal direcionada. Durante a injeção monitorize cuidadosamente os sinais vitais do doente para incluir SaO<sub>2</sub> (ex. hipoxia, alterações ao SNC). Considere terminar o procedimento, investigar possíveis desvios, ou aumento da dimensão das Microesferas caso ocorra qualquer sinal de embolização mal direcionada ou se desenvolvam sintomas no doente.
- Considere aumentar o tamanho das Microesferas caso a prova angiográfica de embolização não pareça ser rapidamente evidente durante a injeção de Microesferas.

## Avisos específicos para EFU

### Avisos sobre EFU e gravidez

- Os efeitos da EFU sobre a capacidade de engravidar, levar a gravidez a termo e sobre o desenvolvimento do feto, não foram determinados. Logo, este procedimento só deve ser efetuado em mulheres que não planeiem uma futura gravidez.
- Mulheres que ficarem grávidas no seguimento da EFU podem ter um risco aumentado de hemorragias pós-parto, parto prematuro, parto por cesariana e má apresentação.
- A Desvascularização do miométrio uterino resultante da EFU pode, em teoria, colocar mulheres que engravidam no seguimento da EFU sob risco de rutura uterina.

### Outros avisos para a EFU

- Ao utilizar as Microesferas Embosphere para embolização fibróide uterina, não utilize microesferas com uma dimensão inferior a 500 micrones.
- Deve ser efetuado um acompanhamento ginecológico adequado em todas as doentes de embolização de fibróides uterinos (por exemplo, historial ginecológico, imagiologia fibróide, recolhas de amostra endométricas para excluir carcinomas em doentes com hemorragias menstruais anómalas).
- O diagnóstico de sarcoma uterino pode ser atrasado devido a uma abordagem não cirúrgica (tal como a EFU) ao tratamento de fibróides. É importante prestar atenção aos sinais de aviso de sarcoma (por exemplo, rápido crescimento do tumor, novo alargamento uterino pós-menopausa, achados de IRM) e efetuar uma análise profunda a tais doentes antes de recomendar a EFU. Um crescimento do tumor recorrente ou contínuo após a EFU deve ser considerado como um potencial sinal de alerta de sarcoma e deve ser considerada a cirurgia.

### Avisos sobre a utilização de microesferas pequenas

- Deverão ser tomadas considerações especiais sempre que é contemplado o uso de agentes embólicos que são mais pequenos em diâmetro do que a capacidade de resolução do seu equipamento de imagiologia. A presença de anastomoses arteriovenosas, ramificações de vasos sanguíneos que se afastem da área alvo ou vasos emergentes não evidentes antes da embolização, podem originar uma embolização mal direcionada e complicações graves.
- As Microesferas inferiores a 100 micrones vão normalmente migrar distalmente para alimentadores anastomóticos e, assim, é mais provável que cesse a circulação para o tecido distal. O maior potencial para lesões isquémicas resulta da utilização de microesferas de tamanho mais pequeno e deve ser dada atenção à consequência desta lesão antes da embolização. As potenciais consequências incluem inchaço, necrose, paralisia, abscesso e/ou síndrome de pós-embolização mais acentuado.
- O inchaço pós-embolização poderá resultar numa isquemia no tecido adjacente à área alvo. Deverão ser tomados cuidados para evitar a isquemia de um tecido intolerante e não direcionada como o alvo, tal como tecido nervoso.

## **PRECAUÇÕES:**

### Todas as indicações

- Os doentes com alergias conhecidas ao meio de contraste poderão precisar de corticosteróides antes da embolização.
- Poderão ser necessárias avaliações ou precauções adicionais na gestão dos cuidados periprocedimentais para doentes com as seguintes condições:
  - Diátese hemorrágica ou estado de hipercoagulabilidade
  - Imunocomprometido
- Não utilizar caso a seringa, êmbolo de vedação ou embalagem pareçam estar danificados.
- Para utilização de um único doente - conteúdos fornecidos e esterilizados - nunca reutilizar, reprocessar ou voltar a esterilizar os conteúdos de uma seringa que tenha sido aberta. A reutilização, reprocessamento ou nova esterilização poderão comprometer a integridade estrutural do dispositivo e/ou levar à falha do mesmo, o que, por sua vez, poderá resultar em lesões para o doente, doença, ou morte. A reutilização, reprocessamento ou nova esterilização poderá também criar um risco de contaminação do dispositivo e/ou provocar uma infeção cruzada ou uma infeção do doente, incluindo, entre outros, a transmissão de doença(s) infecciosa(s) de um doente para outro. A contaminação do dispositivo poderá provocar danos físicos, doença ou a morte do doente. Todos os

procedimentos deverão ser realizados de acordo com a técnica asséptica aceite.

- Não faça diretamente a ligação da seringa de 20 ml de Microesferas Embosphere a um microcateter para administração embólica, visto ser possível a ocorrência de uma oclusão do cateter.
- A seringa destina a ser utilizada exclusivamente de forma embólica. Não utilize para outra aplicação.
- Selecione o tamanho e quantidade de Microesferas Embosphere apropriados para a patologia a tratar.
- A embolização com Microesferas Embosphere só deve ser efetuada por médicos que tenham recebido formação adequada em embolização intervencional na região a ser tratada.

### Precauções específicas para EFU

- Existe uma maior hipótese de retromigração accidental das Microesferas Embosphere para os vasos sanguíneos à medida que o fluxo da artéria uterina diminui. A embolização deve ser parada quando já não for possível visualizar a vasculatura em volta do fibróide, mas antes da estase da artéria uterina.
- A EFU só deve ser efetuada por radiologistas intervencionistas que receberam a formação adequada para o tratamento de leiomiomas uterinos (fibróides).

## **POTENCIAIS COMPLICAÇÕES:**

### Todas as indicações

A embolização vascular é um procedimento de alto risco. Poderão ocorrer complicações a qualquer momento durante ou depois do procedimento e poderá incluir, mas não só, o seguinte:

- A paralisia resultante de uma embolização não direcionada ou lesão isquémica a partir de um edema em tecidos adjacentes
- Refluxo ou passagem indesejados de Microesferas Embosphere às artérias normais adjacentes à lesão alvo ou através da lesão até outras artérias ou camadas arteriais, tal como a artéria carótida, ou circulação coronária ou pulmonar
- Embolia pulmonar devido a shunt arteriovenoso
- Isquemia num local indesejado, incluindo derrame isquémico, enfarte isquémico (incluindo o enfarte do miocárdio) e necrose de tecidos
- Oclusão do leito capilar e danos aos tecidos
- Hemorragia e rutura da lesão ou vaso
- Vasoespasmo
- Recanalização
- Reações a corpos estranhos necessitando de intervenção médica
- Infeção que necessita de intervenção médica
- Complicações relacionadas com o cateterismo (por exemplo, hematoma no local de introdução, formação de um coágulo na ponta do cateter e subsequente desalojamento e lesões nervosas e/ou circulatórias que poderão resultar numa lesão para a perna)
- Reação alérgica aos medicamentos (por exemplo, analgésicos)
- Reação alérgica aos meios de contraste ou material embólico
- Dor e/ou irritação, possivelmente com atraso relativamente ao momento da embolização
- Morte
- Cegueira, perda de audição, perda de olfato e/ou paralisia
- As informações adicionais estão na secção de Avisos

### Potenciais complicações específicas a EFU

- As complicações pós-operatórias mais frequentemente antecipadas são dor abdominal, desconforto, febre e/ou náusea, coletivamente conhecidas como "Síndrome de pós-embolização". Alguns doentes podem sofrer de obstipação. Isto é normalmente controlado com medicamentos com e sem receita médica.
- Falência ovárica prematura (isto é menopausa)
- Amenorreia
- Infeção da região pélvica
- Necrose ovárica/uterina
- Flebite
- Trombose venosa profunda com ou sem embolia pulmonar
- Corrimento vaginal
- Passagem de tecidos, desprendimento fibróide, ou expulsão fibróide pós EFU
- Intervenção pós EFU para remoção de tecido fibróide necrótico
- Reação vaginal
- Episódio hipertensivo transitório
- Histerectomia

### Potenciais complicações específicas neurológicas

- Derrame isquémico ou infarto isquémico
- Défices neurológicos, incluindo paralisia dos nervos cranianos

### **ARMAZENAMENTO E ESTERILIZAÇÃO:**

- As Microesferas Embosphere devem ser armazenadas num local fresco, seco e escuro, nas seringas e embalagens originais.
- Utilize até a data indicada no rótulo da seringa.
- Não congelar.
- Não voltar a esterilizar.

### **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO:**

#### **Inspeção a embalagem antes de utilizar para garantir a integridade do selo para manter a esterilidade.**

- Avalie cuidadosamente a rede vascular associada à lesão alvo utilizando imagiologia de alta resolução antes de iniciar o processo de embolização.
- As Microesferas Embosphere estão disponíveis numa vasta gama de dimensões. Dado o potencial para uma falha de embolização e a variabilidade inerente no tamanho das esferas, o médico deverá selecionar cuidadosamente a dimensão das Microesferas Embosphere de acordo com a dimensão dos vasos alvo ao nível de oclusão desejado na vasculatura.
- Ao embolizar malformações arteriovenosas (MAV), escolha um tamanho de Microesferas Embosphere que provoque a oclusão do ninho sem passar através do MAV.
- Ao embolizar fibróides uterinos, escolha Microesferas Embosphere com um tamanho de 500 micrones ou mais.
- Escolha um cateter de administração com base no tamanho do vaso alvo e o tamanho de microesfera a utilizar. As Microesferas Embosphere podem tolerar uma compressão temporária de até 33% de modo a facilitar a passagem através do cateter de administração.
- Introduzir o cateter de administração no vaso alvo em conformidade com as técnicas padrão. Posicione a extremidade do cateter tão próxima quanto possível ao local do tratamento para evitar uma oclusão accidental dos vasos normais.
- As Microesferas Embosphere não são rádio-opacas. É recomendado que a embolização seja monitorizada utilizando a visualização fluoroscópica adicionando a quantidade adequada de meio de contraste ao fluido de suspensão fisiológico.

### Para administração das Microesferas Embosphere:

- Faça corresponder o volume total na seringa com o mesmo volume de contraste não diluído, o que vai resultar em 50% de microesfera/soro fisiológico e 50% de solução de contraste. Remova todo o ar da seringa. Para suspender de forma uniforme as Microesferas Embosphere/solução de contraste, inverta suavemente a seringa de 20 ml várias vezes. Ligue a seringa de 20 ml a uma porta da válvula reguladora de 3 vias luer-lock. Ligue uma seringa de injeção de 1 ml ou 3 ml a outra porta na válvula reguladora e, se assim o desejar, um cateter de administração pode ser ligado à porta restante da válvula reguladora. Aguarde vários minutos para permitir que as Microesferas Embosphere para suspender na solução. Aspire lenta e suavemente a solução de Microesferas Embosphere/solução de contraste para a seringa de injeção de modo a minimizar o potencial para introdução de ar no sistema. Purgue todo o ar do sistema antes da injeção. Injete a solução de Microesferas Embosphere/solução de contraste, sob visualização fluoroscópica, com a seringa de injeção utilizando uma injeção pulsátil lenta enquanto é observada a taxa de fluxo do contraste. Se não ocorrer nenhum efeito sobre a taxa de fluxo, repita o processo de administração com injeções adicionais da solução de Microesferas Embosphere/solução de contraste. Considere a utilização de Microesferas Embosphere de dimensão superior se as injeções iniciais não alterarem a taxa de fluxo do contraste. Se for necessário suspender novamente a solução de Microesferas Embosphere/solução de contraste, inverta suavemente a seringa de 20 ml várias vezes. Tenha uma avaliação conservadora ao determinar o critério de avaliação da embolização.
- A punção femoral pode resultar num espasmo arterial. Isto pode provocar uma predisposição a trombose femoral (por exemplo, ferimento da perna). A patência femoral pode ser reavaliada antes da remoção do cateter final.
- A data da conclusão do tratamento, remova o cateter enquanto mantém uma sucção suave para não deslocar as Microesferas Embosphere que ainda se encontram no lúmen do cateter.

- Aplique pressão sobre o local da punção até a hemostase estar concluída.
- Elimine quaisquer Microesferas Embosphere abertas e por utilizar.

### **Instruções específicas de EFU adicionais:**

- A discricção do médico podem ser utilizados dispositivos de compressão pneumática para redução do risco de trombose profunda em doentes que efetuam terapia hormonal, tem volume uterino >1000 cc e doentes com excesso de peso.
- A embolização deve ser parada quando já não for possível visualizar a vasculatura em volta do fibróide, mas antes da estase da artéria uterina. Existe uma maior hipótese de retromigração accidental das Microesferas Embosphere para os vasos sanguíneos à medida que o fluxo da artéria uterina diminui.

### **INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO PARA DOENTES DE EFU:**

- Os doentes devem ter uma clara compreensão antes da embolização de quem vai fornecer os cuidados pós procedimento e quem contactar em caso de uma emergência após a embolização. Encontram-se disponíveis folhetos de informação para o doente e estes são distribuídos pela Merit Medical.
- Os candidatos à EFU devem ter conhecimento dos potenciais benefícios, riscos e efeitos adversos associados à EFU. Em particular, as doentes devem compreender que existe uma hipótese de os seus sintomas relacionados com fibróides não melhorem após a EFU.

### **RESUMO DO ESTUDO CLÍNICO DA EFU:**

#### Conceção do estudo

Foi efetuado um ensaio prospetivo multicêntrico para estudar a EFU utilizando as Microesferas Embosphere para tratamento de fibróides uterinos sintomáticos. Um total de 132 mulheres que desejam manter o seu útero e evitar cirurgia foram tratadas com EFU no estudo; 30 num estudo de viabilidade inicial e 102 no estudo principal. Os doentes incluídos no estudo principal foram acompanhados durante 3 anos com medições clínicas dos resultados obtidos a 3, 6, 12, 24 e 36 meses após o tratamento. Sete instalações de investigação participaram no estudo.

O estudo foi concebido para determinar se a EFU utilizando as Microesferas Embosphere pode reduzir os sintomas associados com fibróides sintomáticos, tais como hemorragia anormal, dor, desconforto e problemas urinários.

#### Critérios de avaliação principais do estudo incluídos:

- A redução na hemorragia menstrual desde a avaliação inicial até 6 meses após a EFU, conforme medido utilizando uma tabela ilustrativa de avaliação de hemorragia (PBLAC - Pictorial Bleeding Assessment Chart)
- Melhoria sobre a maioria dos sintomas de compressão (dor pélvica, desconforto/inchaço pélvico e disfunções do trato urinário) conforme avaliado por um questionário de sintomas do doente
- Melhoria da qualidade de vida conforme medida pelo questionário de estado da saúde SF-12

#### Critérios de avaliação secundários do estudo incluídos:

- Outras mudanças na hemorragia menstrual
- Redução do tamanho do fibróide e do útero
- Tempo de hospitalização
- Tempo até ao regresso às atividades normais
- Avaliações da satisfação dos doentes relativamente ao procedimento

Eventos adversos e complicações foram também avaliados relativamente ao tipo, taxa e gravidade.

Os critérios de elegibilidade são, uma idade compreendida entre 30 a 50 anos inclusive, inférteis ou sem planos de engravidar, um ou mais sintomas de fibróides uterinos, volume uterino de 250 cc ou volume fibróide de 4 cc e um PBLAC na avaliação inicial  $\geq 150$ . As mulheres foram excluídas do estudo caso estivessem grávidas, possuísem um historial de doença inflamatória pélvica, fibróide(s) da submucosa com mais de 50% de crescimento para



a cavidade uterina, fibróide(s) subseroso(s) pediculado(s) como fibróide(s) dominante(s), nutrição colateral significativa dos vasos que não da artéria uterina, adenomiose como causa principal dos sintomas, hiperplasia pré-maligna ou endométrica, qualquer malignidade da região pélvica, qualquer infecção ativa da região pélvica, alergia conhecida a gelatina ou contraste IV, diátese hemorrágica, imunocomprometimento, FSH na avaliação inicial ou pós-menopausa > 40 mIU/ml ou tratamento com GnRH agonista nos 3 meses anteriores.

As avaliações pós-tratamento incluem testes e exames ginecológicos de rotina, análises laboratoriais padrão, ultrassons ou IRM, registo da hemorragia menstrual (grupo EFU) e questionários de autoavaliação relacionados com a saúde geral (SF-12), hemorragia menstrual e sintomas fibróides.

### Resultados do estudo

Das 102 doentes inscritas no estudo principal, 96 doentes possuíam dados de avaliação inicial completos e destas 69 (72%) obtiveram resultados estabelecidos 3 anos após o tratamento EFU. Nem todos os doentes apresentaram todas as medições dos resultados no intervalo de acompanhamento final e os números fornecidos no acompanhamento são detalhados em cada uma das tabelas fornecidas.

### Informações de procedimento, alta e recuperação

Todos os procedimentos de EFU efetuados tanto a nível no estudo de viabilidade como no estudo principal foram tecnicamente bem sucedidos sem complicações intraoperatórias que impedem a conclusão do procedimento. A maioria (77%) dos procedimentos EFU foram efetuados utilizando um cateter 5 Fr, os outros utilizaram um 4 Fr (19%) e um 3 Fr (3%) nos restantes. Setenta e dois doentes foram tratados com esferas de 500-700 micrones, 66 doentes com esferas de 700-900 micrones e 18 doentes com esferas de 900-1200 micrones. Muitas doentes foram tratadas com mais de um tamanho esfera. A abordagem de tratamento mais comum é iniciar com esferas de um tamanho mais reduzido e aumentar o tamanho se necessário. O volume das esferas necessárias varia inversamente ao tamanho das esferas, sendo utilizada uma média de 7,2 cc de esferas de 500-700 micrones, 6 cc de esferas de 700-900 micrones e 4,1 cc de esferas de 900-1200 micrones.

A maioria das doentes de EFU foram submetidas ao procedimento sob sedação consciente, com uma anestesia local no local da punção. Nenhum procedimento de EFU foi efetuado sob anestesia geral. A duração média do procedimento EFU desde a primeira punção arterial até à remoção final do cateter é de 58 ± 28 minutos (intervalo de 10-140 minutos). Oitenta e sete por cento dos doentes de EFU receberam alta do hospital no dia após o procedimento de embolização e 12% no dia do procedimento. Os doentes de EFU regressaram ao trabalho ou atividades diárias normais numa média de 10,7 dias.

### Crítérios de avaliação principais a nível de eficácia

#### Hemorragia menstrual

Para ser elegível para EFU no estudo de viabilidade e no estudo principal, é necessário que as doentes tenham uma hemorragia menstrual anormalmente abundante, com um resultado na avaliação inicial ≥150 na uma tabela ilustrativa de avaliação de hemorragia (PBLAC - Pictorial Bleeding Assessment Chart) de Janssen et al. (1995). Foram também utilizadas medidas adicionais para avaliar as alterações na hemorragia menstrual, incluindo autoavaliação pela doente do nível de hemorragia e um questionário de menorrhagia. As alterações na hemorragia menstrual ocorreram rapidamente após a EFU, com 92% das doentes a apresentarem melhorias em 3 meses. Das 102 doentes do estudo principal, apenas 48 concluíram o questionário de menorrhagia aos 36 meses e apenas existiam dados emparelhados para 41 doentes. No entanto, os resultados mostram uma melhoria substancial e estatística nos resultados (sendo que os resultados mais baixos são melhores) e os resultados médios continuaram a melhorar durante a duração do estudo (Tabela 1). Estas descobertas estão bem alinhadas com a autoavaliação da doente da hemorragia menstrual (Tabela 2). Na avaliação inicial 54% das doentes avaliaram a sua hemorragia como extremamente abundante e 42% avaliaram a sua hemorragia como moderadamente abundante. Durante os 36 meses de acompanhamento, apenas 3% ou menos avaliaram a sua hemorragia como extremamente abundante e menos de

28% das doentes indicaram uma hemorragia moderadamente abundante. Aos 36 meses após o tratamento, 22% das doentes indicaram que não tinham período menstrual.

**Tabela 1 – Resultados do questionário sobre menorrhagia**

	Todos os dados		Dados emparelhados (n =41)*		
	Desvio padrão do resultado médio	Intervalo	Desvio padrão do resultado médio	Intervalo	
Antes do tratamento (n=96)	47,9±13,1	14,29-83,33	45,2±13,5	14,3-83,3	
Após o tratamento	3 m (n=83)	24,5±13,1	7,1-64,3	22,9±10,7	7,1-54,8
	6 m (n=83)	21,03±11,9	7,1-64,3	18±8,6	7,1-52,4
	12 m (n=78)	17,1±10,1	2,4-61,9	18,6±11,7	2,4-61,9
	24 m (n=67)	19,7±11,8	0-54,8	17,8±9,4	0-54,8
	36 m (n=48)	19,2±11	0-57,1	20,1±10,7	0-57,1

Nota.—A diferença entre os resultados em cada intervalo de tempo e os resultados na avaliação inicial foram estatisticamente significativos

(P < 0,001). O valor P foi calculado com testes, testes emparelhados e testes de sinal.

\* Os dados emparelhados são provenientes dos doentes que possuíam dados disponíveis a cada intervalo de acompanhamento (N 41).

**Tabela 2 – Avaliação da doente da hemorragia menstrual**

	Descrição da hemorragia					
	Extremamente abundante	Moderadamente abundante	Normal	Leve	Sem período	
Antes do tratamento (n=95)	54 (57)	40 (42)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
Após o tratamento	3 m (n=87)	3 (3)	38 (44)	27 (31)	13 (15)	6 (7)
	6 m (n=88)	3 (3)	25 (28)	37 (42)	18 (20)	5 (6)
	12 m (n=83)	1 (1)	17 (20)	38 (46)	21 (25)	6 (7)
	24 m (n=71)	2 (3)	17 (24)	33 (46)	15 (21)	4 (6)
	36 m (n=59)	1 (2)	14 (24)	27 (37)	9 (15)	13 (22)

Nota.—Os dados são indicados como números de doentes. Os números em parênteses indicam percentagens.

### Sintomas de compressão

Os sintomas de compressão de dor, desconforto e problemas do trato urinário (Tabela 3) foram substancialmente melhorados na maioria das doentes, no entanto um número reduzido de doentes possuíam melhorias substanciais dos sintomas do trato urinário a cada um dos intervalos de dados.

**Tabela 3 – Estado dos sintomas de compressão: Proporção de doentes com melhorias moderadas a substanciais após a embolização**

	Sintoma		
	Dor pélvica	Desconforto pélvico	Problemas urinários
3 m (n=86)	63 (73)	61 (71)	46 (53)
6 m (n=87)	68 (78)	71 (82)	58 (66)
12 m (n=81)	77 (83)	67 (81)	56 (69)
24 m (n=73)	60 (83)	61 (83)	44 (62)
36 m (n=59)	49 (83)	49 (83)	42 (69)

Nota.—Os dados são indicados como números de doentes. Os números em parênteses indicam percentagens.

### Qualidade de vida

O questionário de estado da saúde SF-12 foi utilizado para avaliar as alterações no estado de saúde mental e física geral após o tratamento. O objetivo deste critério de avaliação é demonstrar pelo menos uma melhoria moderada na qualidade de vida geral. Os resultados do questionário de estado da saúde SF-12 são apresentados na Tabela 4. Este questionário de 12 perguntas é avaliado e normalizado num resultado médio de 50 e um desvio padrão de 10 para a população geral do EU. O resultado geral médio a nível físico e mental para os doentes antes da embolização era de 45. O resultado geral físico aumentou para 51,8 em 3 meses e para 53,7 em 36 meses, o resultado médio mental era de 52,1 aos 3 meses e 53,3 aos 36 meses. A percepção da doente do estado de saúde aumentou de forma correspondente, de uma média de 69,5

para 86,3 em 36 meses. Na conclusão do estudo, 84% das doentes estavam muito ou moderadamente satisfeitas com o controlo de sintomas do procedimento.

**Tabela 4 – Resultados do questionário SF-12 relativamente ao estado de saúde geral e satisfação com o resultado**

	Parâmetro avaliado								N.º de doentes moderadamente ou muito satisfeitas
	Estado físico			Estado mental			Estado de saúde global		
	Desvio padrão do resultado médio	Intervalo	Valor de P	Desvio padrão do resultado médio	Intervalo	Valor de P	Desvio padrão do resultado médio	Intervalo	
Antes do tratamento (n=96)	45±8,3	26-61,6		45±11,5	22,3-63,4		69,5±19,1	0-100	
Aos 3m (n=88)	51,8±6,7	22,3-58,5	<0,001	52,1±7,7	23,8-61,6	<0,001	82,6±14,2	28,7-100	78 (89%)
Aos 6m (n=88)	52,4±6,2	23,3-62,6	<0,001	52,9±7,9	20,5-60,8	<0,001	85,1±11,3	43,8-100	78 (89%)
Aos 12m (n=82)	53,6±5,9	23,1-64,1	<0,001	52,6±7,8	23,2-61,7	<0,001	86,4±14,2	0-100	84 (91%)
Aos 24m (n=73)	52,5±6,3	24,8-59,8	<0,001	53,8±7,7	21,8-64,3	<0,001	83,9±15,3	0-100	64 (88%)
Aos 36m (n=61)	53,7±5,1	30,7-62,8	<0,001	53,3±7,4	25,2-63,1	<0,001	86,3±11,2	48-100	52 (85%)

**Critérios de avaliação secundários a nível de eficácia**

**Volume uterino e fibróide**

A Imagiologia uterina através de IRM ou ultrassom para os doentes de EFU não se prolongou para lá do acompanhamento dos 6 meses. Os volumes fibróide e uterinos foram calculados utilizando a fórmula para o volume de uma elipse alargada (CxAxDx0,52). Diminuições significativas tanto em volume uterino (medição que inclui o colo do útero) como em volume fibróide uterino foram registadas para o grupo EFU na avaliação dos 3 meses, com melhorias adicionais detetadas aos 6 meses (p<0,001 em ambos os períodos de tempo em comparação com a avaliação inicial). A Tabela 5 resume a percentagem das alterações de volume fibróide e uterino aos 6 meses de tratamento. Esta tabela inclui dados de volume uterino de 91 das 108 doentes de Fase II da EFU (84%) e dados de volume fibróide de 83 das doentes (77%) que possuam relatórios de imagiologia completos e avaliáveis na avaliação inicial e a cada 3 e 6 meses após o tratamento EFU. Foram comunicados aumentos nos volumes uterinos em 11 doentes (12%) e aumentos dos volumes fibróides em 8 doentes (8%) na avaliação de 6 meses.

**Tabela 5 – Percentagem da alteração em volumes fibróides e uterinos em comparação à avaliação inicial**

	% De diminuição aos 6 meses
Volume uterino (cc)	
N	91
Meio	33,2% (30,5%)
Intervalo	-93,6% a 82,0%
Volume fibróide (cc)	
N	83
Meio	50,9% (41,7%)
Intervalo	-173,4% a 99,7%

Uma percentagem positiva indica uma diminuição de volume, enquanto uma percentagem negativa indica um aumento de volume.

**Satisfação da doente**

92 das 100 doentes de EFU (92%) que concluíram o questionário de satisfação da doente aos 6 meses indicaram estar ligeira, moderadamente ou muito satisfeitas com o resultado do procedimento, com a maioria a ter indicado estar muito satisfeita. A satisfação permaneceu relativamente elevada três anos após o tratamento de EFU, com 52 de 61 doentes (85%) inquiridas comunicarem que estavam moderadamente ou muito satisfeitas.

**EVENTOS ADVERSOS:**

Os dados de eventos adversos foram comunicados para todos as 132 doentes até 6 meses após serem tratadas por EFU (Tabela 6). Não ocorreram efeitos adversos do dispositivo não esperados ou eventos adversos não antecipados neste estudo. A Tabela 6 apresenta 51 eventos adversos considerados como sendo

provavelmente ou possivelmente associados ao procedimento, que ocorreram em 37 das 132 doentes de EFU (28%). Sete dos 51 eventos (14%) ocorreram durante o procedimento de EFU, cinco (10%) entre o procedimento e a alta hospitalar, 17 (33%) da alta hospitalar até 1 mês após o procedimento, 11 (22%) entre 1 a 3 meses após o procedimento, 4 (8%) entre 3 a 6 meses após o procedimento e 7 (14%) posterior a 6 meses após o procedimento. O evento adverso mais comum foi uma reação alérgica ou irritação que ocorreu em 8 das 132 doentes (6%) e que foi, no geral, considerada pelo médico responsável como relacionada com os medicamentos ou agente de contraste utilizados durante o procedimento. Todas as reações foram resolvidas de forma espontânea ou através de tratamento. Quatro doentes efetuaram histerectomias após EFU, para uma taxa geral de histerectomia de 3%. Uma histerectomia foi efetuada 2 meses após a EFU devido a uma febre recorrente/possível infeção. As outras três foram histerectomias eletivas devido a uma insatisfação com o resultado da EFU, que ocorreram aos 2, 10 e 11 meses após a EFU. Uma doente (<1%) repetiu a EFU após as artérias uterinas terem sido consideradas prévias.

**Tabela 6 – Data e tipo de eventos adversos provável ou possivelmente relacionados com EFU**

Descrição do evento	N.º de queixas de doentes	N.º de eventos	Procedimento	No hospital	<1 Mes	1-3 Meses	3-6 Meses	>6 Meses
Histerectomia após EFU	4	4				2		2
Irritação/reação alérgica	8	8	2	3	3			
Passagem ou remoção de tecido fibróide	5	6			2	3		1
Dor relacionada a efeitos adversos	4	4			3	1		
Ferimento relacionado com o local da punção/ cateter	6	7	1	2	4			
Cistite/Infeção do trato urinário	3	4			1	1	1	1
Vaginite/Infeção vaginal	5	7			2	1	2	2
Descarga/Ardor/irritação vaginal	2	2			1	1		
Outros	9	9	4		1	2	1	1
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>51</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

\*Um total de 34 em 132 doentes (26%) sofreram de um ou mais efeitos adversos neste estudo. O número de doentes nesta coluna reflete o fato de alguns doentes terem sofrido de mais do que um efeito adverso.

**REFERÊNCIAS:**














**Específicas para EFU**

- Spies JB, Cornell C, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Benenati JF, Long-term Outcome from Uterine Fibroid Embolization with Tris-acryl Gelatin Microspheres: Results of a Multicenter Study. J Vasc Interv Radiol, 2007;18:203-207.
- Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch RL, Pelage JP, Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata, J Vasc Interv Radiol, 2001;12:1059-1063.
- Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K, Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. Obstet Gynecol, 2002;100:873-80.
- Goldberg J, Pereira L, and Berghella V, Pregnancy After Uterine Artery Embolization. Obstet Gynecol, 2002;100(5):869-872.
- Scialli A, Alternatives to hysterectomy for benign conditions. Int J Fert Women's Med, 1998;43(4): 186-91.
- Nikolic B, Spies JB, Campbell L, Walsh SM, Abbara S, Lundsten MJ, Uterine artery embolization: reduced radiation with refined technique. J Vasc Interv Radiol, 2001;12(1):39-44.
- Worthington-Kirsch R, G Popky, F Hutchins, Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: Quality-of-life assessment and clinical response. Radiol, 1998;208: 625-629.
- Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, Merland JJ, Ravina JH, Rymer R, Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and mid-term follow-up. Radiology, 2000;215(2): 428-431.
- Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales. 3rd ed. Lincoln, RI: Quality Metric; 1998.

## Todas as indicações

1. Bendszus M, Klein R, Burger R, et al.: Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. AJNR, 21(2): 255-61, Feb 2000.
2. Deveikis JP: Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations: materials and techniques. Neuroimaging Clin of N Am, 8(2):401-424, 1998.
3. Frizzel RT, Fisher WS: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: A review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. Neurosurg, 37(6):1031-1040, Dec 1995.
4. Gomes, A: Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: Use of alternative approaches. Radiology, 190:191-8, Jan 1994.
5. Terada, T; Kinoshita, Y; Yokote, H; Tsuura, M; Itakura, T; Komai, N; Nakamura, Y; Tanaka, S; Kuriyama, T: Preoperative embolization of meningiomas fed by ophthalmic branch arteries. Surg Neurol, 45:161-6, 1996.

## Informação na embalagem:

Símbolo	Designação
	Fabricante: Nome e Morada
	Prazo de validade: ano-mês-dia
	Código de lote
	Número de catálogo
	Não voltar a esterilizar
	Não utilizar caso a embalagem esteja danificada
	Manter afastado da luz solar
	Manter seco
	Não voltar a utilizar
	Atenção - Consulte as instruções de utilização
	Apirogénico
	Esterilizado através de vapor
	Limite de temperatura inferior

Todos os eventos adversos graves ou ameaçando a vida, ou causando morte, associados à utilização das Microesferas Embosphere devem ser relatados ao fabricante do dispositivo.

**PRECAUCIÓN:** La legislación federal de los Estados Unidos solo autoriza el uso de este dispositivo por parte de un médico matriculado o por orden de este.

**USO PREVISTO:**

Las microesferas Embosphere se indican para el uso en la embolización de malformaciones arteriovenosas, tumores hipervasculares y fibromas uterinos sintomáticos.

**APLICACIONES CLÍNICAS PARA FIBROMAS UTERINOS:**

La embolización de fibromas uterinos (EFU) consiste en un tratamiento alternativo para mujeres que requieren tratamiento para aliviar síntomas atribuidos a fibromas uterinos, incluidos el sangrado abundante durante la menstruación, el dolor o presión en la zona pélvica o la disfunción urinaria.

**RESONANCIA MAGNÉTICA:**

Las microesferas Embosphere se fabrican de polímero trisacril y impregnado con gelatina porcina y no tienen una composición ferrosa.

**DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO:**

Las microesferas Embosphere forman parte de una familia de materiales embólicos basados en la tecnología de microesferas exclusiva de Merit Medical. Estas esferas están diseñadas para ofrecer embolización controlada y dirigida.

Las microesferas Embosphere son esferas biocompatibles, hidrofílicas, no absorbibles, producidas a partir de un polímero de acrílico e impregnadas con gelatina porcina. Las microesferas Embosphere se encuentran disponibles en una variedad de tamaños de esferas calibradas.

**EMPAQUE DEL DISPOSITIVO:**

- Las microesferas Embosphere se incluyen en una jeringa precargada de 20 ml, estéril, empaquetada en una bolsa despegable.
- Cada jeringa contiene aproximadamente 1,0 ml o 2,0 ml de microesferas Embosphere en suero fisiológico, libre de pirógenos, estéril.

Las siguientes contraindicaciones, advertencias, precauciones e instrucciones de uso se han organizado para presentar información pertinente a todas las indicaciones (es decir, tumores hipervasculares, malformaciones arteriovenosas y fibromas uterinos) en primer lugar, seguida de información específica de cada indicación (es decir, EFU y neurológica).

**CONTRAINDICACIONES:**

Todas las indicaciones

- Pacientes con intolerancia a los procedimientos de oclusión
- Anatomía vascular o flujo sanguíneo que impide la colocación de catéter o inyección de agente embólico
- Presencia o probabilidad de aparición de vasoespasmos
- Presencia o probabilidad de aparición de hemorragia
- Presencia de enfermedad ateromatosa grave
- Presencia de arterias nutricias menores que las ramas distales de las que emergen
- Presencia de arterias que irrigan la lesión que no son lo suficientemente grandes para alojar las microesferas Embosphere
- Presencia de vías vasculares laterales que potencialmente ponen en peligro áreas normales durante la embolización
- Resistencia vascular periférica a las arterias nutricias que impide el paso de las microesferas Embosphere a la lesión
- En fistulas arteriovenosas de gran diámetro (es decir, donde la sangre no pasa a través de una transición arterial/capilar/venosa, sino directamente de una arteria a una vena)
- En la vasculatura pulmonar

Contraindicaciones específicas de EFU

- Mujeres embarazadas
- Presunta enfermedad inflamatoria pélvica o cualquier otra infección pélvica activa

- Todo tipo de tumor en la región pélvica
- Hiperplasia o neoplasia endometrial
- Presencia de uno o más fibromas submucosos con más del 50 % de crecimiento en la cavidad uterina
- Presencia de fibroma seroso pediculado como el/los fibroma(s) dominante(s)
- Fibromas con nutrición colateral significativa por vasos que no son las arterias uterinas

Contraindicaciones neurológicas específicas

- Presencia de anastomosis extra o intracraneal o fistulas evidentes
- Presencia de arterias terminales que conducen directamente a los nervios craneales
- En cualquier vasculatura donde las microesferas Embosphere podrían pasar directamente a la arteria carótida interna, la arteria vertebral, la vasculatura intracraneal o los vasos mencionados anteriormente

**ADVERTENCIAS:**

Todas las indicaciones

- Las microesferas Embosphere contienen gelatina de origen porcino y, por lo tanto, podrían ocasionar una reacción inmune en pacientes que son hipersensibles al colágeno o a la gelatina. Se debe prestar especial atención antes de usar este producto en pacientes que, presuntamente, son alérgicos a las inyecciones que contienen estabilizadores de gelatina.
- Los estudios han demostrado que las microesferas Embosphere no forman agregados y, como resultado, penetran más profundamente en la vasculatura en comparación con partículas de alcohol polivinílico (PVA) de tamaño similar. Debe tenerse cuidado para elegir microesferas Embosphere de mayor tamaño al embolizar malformaciones arteriovenosas con fistulas grandes para evitar el paso de las esferas a la circulación pulmonar o coronaria.
- Algunas de las microesferas Embosphere podrían estar ligeramente fuera del rango. Por consiguiente, tras considerar la apariencia angiográfica arteriovenosa, el médico debe asegurarse de seleccionar cuidadosamente el tamaño de las microesferas Embosphere de acuerdo con el tamaño de los vasos diana y el nivel de oclusión deseado en la vasculatura. Se debe seleccionar el tamaño de las microesferas Embosphere de modo que se impida el paso de dichas esferas de la arteria a la vena.
- Debido a las importantes complicaciones de una embolización errónea, se debe proceder con sumo cuidado en los procedimientos que impliquen la circulación extracraneal que abarca la cabeza y el cuello, y el médico debe considerar detenidamente los beneficios potenciales de aplicar embolización frente a los riesgos y las posibles complicaciones del procedimiento. Estas complicaciones pueden incluir ceguera, pérdida de la audición, pérdida del sentido del olfato, parálisis y muerte.
- La paciente puede sufrir una lesión cutánea grave inducida por la radiación como consecuencia de largos períodos de exposición radioscópica, por tratarse de una paciente de gran diámetro, por proyecciones radiográficas en ángulo y por varias series de registro de imágenes o radiografías. Consulte el protocolo clínico de su centro para asegurarse de que se aplique la dosis de radiación correcta para cada tipo específico de procedimiento realizado. Los médicos deben supervisar a las pacientes que puedan encontrarse en riesgo.
- Puede demorarse la aparición de la lesión inducida por radiación en la paciente. Se debe asesorar a las pacientes sobre los posibles efectos secundarios de la radiación; asimismo, se les debe indicar con quién deben comunicarse si experimentan síntomas.
- Preste especial atención para detectar indicios de embolización orientada erróneamente. Durante la inyección, monitorear con cuidado los signos vitales de la paciente, incluida la SaO<sub>2</sub> (por ejemplo, hipoxia, cambios en el SNC). Considere anular el procedimiento, investigar para detectar posibles fistulas o incrementar el tamaño de las microesferas si se detectan indicios de orientación errónea o si la paciente desarrolla síntomas.

- Considere aumentar el tamaño de las microesferas si la evidencia angiográfica de embolización no parece evidente rápidamente durante la inyección de las microesferas.

#### Advertencias específicas de EFU

##### Advertencias sobre EFU y el embarazo

- No se determinaron los efectos de la EFU sobre la capacidad de quedarse embarazada y llevar un embarazo a término, ni en el desarrollo del feto. Por ello, este procedimiento debe realizarse solo en mujeres que no tengan previsto quedar embarazadas en el futuro.
- Las mujeres sometidas a EFU que queden embarazadas pueden tener mayor riesgo de hemorragia posparto, parto prematuro, parto por cesárea y presentación fetal anómala.
- La desvascularización del miometrio uterino que resulta de la EFU podría poner, en teoría, a las mujeres que se quedan embarazadas tras el EFU en mayor riesgo de rotura uterina.

##### Otras advertencias sobre EFU

- Cuando se usen microesferas Embosphere para embolización de fibromas uterinos, no use microesferas de un tamaño inferior a 500 micrones.
- Se debe realizar un estudio de diagnóstico ginecológico adecuado a todas las pacientes que se presenten para llevar a cabo una embolización de fibromas uterinos (es decir, antecedentes ginecológicos, imágenes del fibroma, muestras endometriales para descartar la presencia de carcinomas en pacientes con sangrado menstrual anormal).
- El diagnóstico de sarcoma uterino podría retrasarse por la adopción de un método no quirúrgico (tal como la EFU) para tratar los fibromas. Es importante prestar mucha atención a los indicios de advertencia que indican sarcoma (por ejemplo, crecimiento rápido de un tumor, posmenopausia con nuevo aumento de tamaño uterino, resultados de resonancias magnéticas) y realizar un estudio de diagnóstico más profundo a estas pacientes antes de recomendar el procedimiento de EFU. El crecimiento tumoral recurrente o continuado tras la embolización del fibroma uterino debe considerarse un posible signo de advertencia de sarcoma y debe considerarse la cirugía.

##### Advertencias sobre el uso de microesferas pequeñas

- Se debe prestar cuidadosa atención cada vez que se contemple el uso de agentes embólicos de diámetro más pequeño que la capacidad de resolución de su equipo de diagnóstico por imagen. La presencia de anastomosis arteriovenosas, vasos ramificados hacia fuera del área diana o vasos emergentes no evidentes antes de la embolización puede resultar en una embolización de regiones no diana y complicaciones graves.
- Las microesferas de menos de 100 micrones generalmente migran distalmente respecto a las tributarias anastomóticas y, por lo tanto, es más probable que interrumpian la circulación al tejido distal. Existe una mayor probabilidad de lesión isquémica con el uso de microesferas de tamaño más pequeño, y deben considerarse las consecuencias de esta lesión antes de la embolización. Las posibles consecuencias incluyen hinchazón, necrosis, parálisis, abscesos o síndrome posembolización más agudo.
- La hinchazón posembolización puede resultar en isquemia en el tejido adyacente al área diana. Deben tomarse precauciones para evitar el tejido no diana que no tolere la isquemia, como es el caso del tejido nervioso.

#### **PRECAUCIONES:**

##### Todas las indicaciones

- Los pacientes con alergia conocida al medio de contraste pueden requerir corticosteroides antes de la embolización.
- Es posible que se deban realizar evaluaciones adicionales o tomar otras precauciones en cuanto a la administración de atención periprocedimiento en pacientes que presenten las siguientes afecciones:
  - Diátesis hemorrágica o estado hipercoagulativo
  - Inmunodepresión
- No utilizar si el envase de la jeringa, la junta del émbolo o bandeja parecen dañados.
- Es para uso de un solo paciente; el contenido se suministra estéril; nunca reutilice, reprocese ni reesterilice el contenido de una jeringa que se haya abierto. La reutilización, el

reprocesamiento o la reesterilización de dicho contenido podrían comprometer la integridad estructural del dispositivo o podría ocurrir una falla que, a su vez, podría provocar lesiones, enfermedades o la muerte de la paciente. La reutilización, el reprocesamiento o la reesterilización también podrían producir riesgos de contaminación del dispositivo y ocasionar infección o infecciones cruzadas en la paciente, que incluyen, entre otras posibilidades, la transmisión de enfermedades contagiosas de un paciente a otro. La contaminación del dispositivo puede causar lesiones, enfermedades o la muerte de la paciente. Todos los procedimientos deben efectuarse siguiendo la técnica aséptica aceptada.

- No conecte la jeringa de 20 ml con microesferas Embosphere directamente a un microcatéter para el suministro de agentes embólicos, ya que se podría obstruir el catéter.
- La jeringa está prevista para uso embólico únicamente. No utilice para ninguna otra aplicación.
- Seleccione el tamaño y la cantidad de microesferas Embosphere adecuadas para la patología que se desea tratar.
- Únicamente los médicos que hayan recibido capacitación adecuada sobre embolización intervencionista deben realizar el procedimiento de embolización con microesferas Embosphere.

##### Precauciones específicas de EFU

- Existe una mayor posibilidad de retromigración de las microesferas Embosphere en vasos sanguíneos no diana a medida que disminuye el flujo de las arterias uterinas. Se debe detener el procedimiento de embolización cuando la vasculatura que rodea el fibroma ya no puede visualizarse, pero antes de que se produzca la estasis completa de la arteria uterina.
- Únicamente radiólogos intervencionistas que hayan recibido la capacitación correspondiente para el tratamiento de leiomiomata uterino (fibromas) deben realizar el procedimiento de EFU.

#### **POSIBLES COMPLICACIONES:**

##### Todas las indicaciones

La embolización vascular es un procedimiento de alto riesgo. Pueden producirse complicaciones en cualquier momento, durante o después del procedimiento, incluidas, entre otras, las siguientes:

- Parálisis a causa de embolización no orientada o lesión isquémica de edema de tejido adyacente
- Reflujo o paso no deseado de microesferas Embosphere a arterias normales adyacentes a la lesión diana o por lesión en otras arterias o lechos arteriales, tal como la arteria carótida interna o la circulación pulmonar o coronaria
- Embolismo pulmonar debido a fistula venosa arterial
- Isquemia en una ubicación no deseada, incluidos accidente cerebrovascular isquémico, infarto isquémico (incluido infarto de miocardio) y necrosis tisular
- Oclusión de lecho capilar y daño en el tejido
- Hemorragia y ruptura de vaso o lesión
- Vasoespasmo
- Recanalización
- Reacciones ante cuerpos extraños que necesitan intervención médica
- Infección que necesita intervención médica
- Complicaciones relacionadas con el caterismo (p. ej., hematoma en el punto de entrada, formación de coágulo en el extremo del catéter y posterior desplazamiento, y lesiones nerviosas o circulatorias, que pueden generar lesiones en la pierna)
- Reacción alérgica a los medicamentos (p. ej., analgésicos)
- Reacción alérgica al medio de contraste o al material embólico
- Dolor o sarpullido, posiblemente mucho después del momento de la embolización
- Muerte
- Ceguera, pérdida de la audición, pérdida del sentido del olfato o parálisis
- La sección Advertencias contiene información adicional

##### Posibles complicaciones específicas de EFU

- Las complicaciones que se prevén con mayor frecuencia luego del procedimiento son dolor abdominal, molestia, fiebre o náuseas, en conjunto denominadas "síndrome posembolización". Algunos pacientes también pueden experimentar constipación que generalmente se controla con medicamentos con receta o de venta libre.

- Falla ovárica prematura (es decir, menopausia)
- Amenorrea
- Infección de la región pélvica
- Necrosis uterina/ovárica
- Flebitis
- Trombosis de vena profunda con o sin embolia pulmonar
- Secreción vaginal
- Paso a través del tejido, desprendimiento o expulsión del fibroma posterior al procedimiento de EFU
- Intervención posterior al procedimiento de EFU para quitar tejido necrótico del fibroma.
- Reacción vagal
- Episodio de hipertensión transitorio
- Histerectomía

#### Posibles complicaciones neurológicas específicas

- Accidente cerebrovascular isquémico o infarto isquémico
- Déficit neurológico, incluida parálisis del nervio craneal

#### **ALMACENAMIENTO Y ESTERILIZACIÓN:**

- Las microesferas Embosphere deben almacenarse en un lugar fresco, seco y oscuro en su jeringa y empaque originales.
- Use hasta la fecha que se indica en la etiqueta de la jeringa.
- No congele el producto.
- No lo reesterilice.

#### **INSTRUCCIONES DE USO:**

##### **Inspeccione el empaque antes de usarlo a fin de asegurar que el sello se encuentre íntegro para la conservación de la esterilización.**

- Evalúe con cuidado la red vascular asociada con la lesión usando diagnóstico por imagen de alta resolución antes de comenzar con el procedimiento de embolización.
- Las microesferas Embosphere se encuentran disponibles en una variedad de tamaños. Dada la posibilidad de embolización errónea y la inherente variabilidad en los tamaños de las esferas, el médico debe asegurarse de seleccionar cuidadosamente el tamaño de las microesferas Embosphere de conformidad con el tamaño de los vasos diana en el nivel de oclusión deseado en la vasculatura.
- Al embolizar malformaciones arteriovenosas (MAV), elija el tamaño de las microesferas Embosphere que ocluyan el nido sin atravesar la MAV.
- Al embolizar fibromas uterinos, se deben elegir microesferas Embosphere de 500 micrones o más.
- Seleccione un catéter de suministro conforme al tamaño del vaso diana y al tamaño de las microesferas utilizadas. Las microesferas Embosphere pueden tolerar compresiones temporales de hasta un 33 % a fin de facilitar el paso a través del catéter de suministro.
- Introduzca el catéter de suministro en el vaso diana de conformidad con técnicas estándares. Coloque el extremo del catéter tan cerca del sitio de tratamiento como sea posible para evitar la oclusión imprevista de los vasos normales.
- Las microesferas Embosphere no son radiopacas. Se recomienda supervisar la embolización con visualización fluoroscópica agregando la cantidad adecuada de medio de contraste al fluido fisiológico de suspensión.

#### Para suministrar las microesferas Embosphere:

- El volumen total en la jeringa debe ser equivalente al volumen de medio de contraste sin diluir, que resultará en una solución compuesta por un 50 % de microesferas/solución salina y un 50 % de medio de contraste. Quite todo el aire de la jeringa. Para suspender uniformemente la solución de microesferas Embosphere/contraste, invierta cuidadosamente la jeringa de 20 ml varias veces. Acople la jeringa de 20 ml a un puerto de la llave de 3 pasos Luer-Lock. Acople la jeringa de inyección de 1 ml o 3 ml a otro puerto de la llave y, si se desea, se puede acoplar un catéter de suministro al puerto restante de la llave. Espere algunos minutos hasta que las microesferas Embosphere queden suspendidas en la solución. Introduzca lenta y cuidadosamente la solución de microesferas Embosphere/contraste en la jeringa de inyección para reducir al mínimo la posibilidad de introducir aire en el sistema. Purgue todo el aire del sistema antes de inyectar. Inyecte la solución de microesferas Embosphere/contraste bajo visualización fluoroscópica con la jeringa de inyección usando una inyección pulsátil lenta mientras observa la tasa de flujo

de contraste. Si no hay efectos en la tasa de flujo, repita el proceso de suministro con inyecciones adicionales de la solución de microesferas Embosphere/contraste. Considere usar microesferas Embosphere de mayor tamaño si las inyecciones iniciales no alteran la tasa de flujo de contraste. Si la solución de microesferas Embosphere/contraste requiere una resuspensión, invierta cuidadosamente la jeringa de 20 ml varias veces. Utilice un criterio conservador en cuanto a la determinación del alcance de la embolización.

- La punción femoral puede resultar en espasmo arterial. Esto puede predisponer a trombosis femoral (por ejemplo, lesión en la pierna). La permeabilidad femoral debe reevaluarse antes de la remoción definitiva del catéter.
- Una vez completado el tratamiento, quite el catéter mientras mantiene una leve succión para no desprender las microesferas Embosphere que aún se encuentran en el lumen del catéter.
- Aplique presión en el sitio de punción hasta que se complete la hemostasia.
- Deseche las microesferas Embosphere abiertas sin usar.

#### **Instrucciones adicionales específicas de EFU:**

- A criterio del médico, pueden usarse dispositivos de compresión neumática en pacientes que, actualmente, se someten a tratamiento hormonal, con un volumen uterino >1000 cc, y en pacientes con sobrepeso para disminuir el riesgo de trombosis venosa profunda.
- Se debe detener el procedimiento de embolización cuando la vasculatura que rodea el fibroma ya no puede visualizarse, pero antes de que se produzca la estasis completa de la arteria uterina. Existe una mayor posibilidad de retromigración de las microesferas Embosphere en vasos sanguíneos no previstos a medida que disminuye el flujo de las arterias uterinas.

#### **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES QUE SE SOMETEN A EFU:**

- Antes de la embolización, las pacientes deben comprender con claridad quién les proporcionará la atención posterior al procedimiento y con quién deben comunicarse en caso de una emergencia después del procedimiento. Merit Medical pone a disposición y distribuye folletos con información para las pacientes.
- Las candidatas al procedimiento de EFU deben comprender cuáles son los posibles beneficios, riesgos y eventos adversos asociados con EFU. En particular, las pacientes deben comprender que existe la posibilidad de que los síntomas relacionados con el fibroma no mejoren después de la EFU.

#### **RESUMEN DE ESTUDIO CLÍNICO DE EFU:**

##### Diseño del estudio

Se realizó un ensayo prospectivo multicéntrico para estudiar la EFU usando microesferas Embosphere para el tratamiento de fibromas uterinos sintomáticos. En el estudio, se administró tratamiento de EFU a un total de 132 mujeres que deseaban conservar sus úteros y evitar la cirugía; un grupo de 30 mujeres se colocó en un estudio de factibilidad inicial y un grupo de 102 mujeres se colocó en el estudio fundamental. Se realizó un seguimiento de tres años de las pacientes incluidas en el estudio fundamental, con mediciones clínicas de los resultados obtenidos a 3, 6, 12, 24 y 36 meses después del tratamiento. Diversos centros de investigación participaron en el estudio.

El estudio se diseñó para determinar si la EFU con microesferas Embosphere podría reducir los síntomas asociados con fibromas sintomáticos, como sangrado anormal, dolor, molestia y problemas urinarios.

##### Los alcances del estudio principal incluyeron lo siguiente:

- Reducción en el sangrado menstrual desde el punto de referencia hasta 6 meses después de la EFU según se mide con la Tabla ilustrativa de evaluación del sangrado (Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBLAC)
- Mejora en los síntomas generales (dolor pélvico, molestia/inhinchazón en la zona pélvica y disfunción urinaria) según se mide usando un cuestionario sobre los síntomas de la paciente
- Mejora en la calidad de vida según se mide usando el cuestionario de estado de salud SF-12

## Los alcances secundarios incluyeron los siguientes:

- Otras mediciones de cambios en el sangrado menstrual
- Reducción del tamaño del útero y del fibroma
- Tiempo de hospitalización
- Momento de retomar las actividades normales
- Evaluaciones de la satisfacción de las pacientes con el procedimiento

También se evaluaron los eventos adversos y las complicaciones con respecto a factores como el tipo, la frecuencia y la gravedad.

Los criterios de elegibilidad incluyeron edad (entre 30 y 50 años, inclusive), infertilidad o casos en los que las pacientes no tenían previsto quedar embarazadas, uno o más fibromas uterinos sintomáticos, volumen uterino de 250 cc o volumen del fibroma de 4 cc y punto de referencia en la tabla PBLAC  $\geq 150$ . Se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas, aquellas con antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria, fibromas submucosos con un crecimiento de más del 50 % en la cavidad uterina, fibromas subserosos pediculados como el fibroma dominante, nutrición colateral significativa mediante vasos que no son las arterias uterinas, adenomiosis como la causa dominante de los síntomas, hiperplasia endometrial o premaligna, toda enfermedad maligna de la región pélvica, toda infección activa de la región pélvica, alergia conocida al medio de contraste IV o a la gelatina, estado de posmenopausia o punto de referencia FSH  $> 40$  mIU/ml, o bien que hayan recibido tratamiento con agonista de GnRH dentro de los últimos 3 meses.

Las evaluaciones previas al tratamiento incluyeron exámenes y pruebas ginecológicas de rutina, pruebas de laboratorio estándares, ultrasonido o pruebas de diagnóstico por imagen, registros de sangrado menstrual (grupo EFU) y cuestionarios de autoevaluación relacionados con la salud general (SF-12), el sangrado menstrual y los síntomas de fibroma.

## Resultados del estudio

De las 102 pacientes inscritas en el estudio fundamental, 96 pacientes obtuvieron datos de referencia completos y, de estas, 69 (72 %) obtuvieron resultados conocidos 3 años después del tratamiento de EFU. No todas las pacientes exhibieron todas las mediciones de resultados en el intervalo de seguimiento final, y las cifras que obtuvieron seguimiento se detallan en cada una de las tablas proporcionadas.

## Información sobre procedimiento, alta y recuperación

Todos los procedimientos de EFU realizados tanto en el estudio de factibilidad como en el estudio fundamental se realizaron, técnicamente, con éxito sin complicaciones intraoperatorias que evitaran concretar el procedimiento. La mayoría (77 %) de los procedimientos de EFU se realizaron usando un catéter de 5 Fr con un tamaño de 4 Fr (19 %) o 3 Fr (3 %) en el resto del dispositivo. Setenta y dos pacientes se trataron con esferas de 500 a 700 micrones, 66 pacientes, con esferas de 700 a 900 micrones y 18 pacientes, con esferas de 900 a 1200 micrones. Muchos de los pacientes se trataron con esferas de más de un tamaño. El enfoque de tratamiento más común fue comenzar con esferas de tamaño más pequeño y, luego, incrementar el tamaño si fuese necesario. El volumen de las esferas requerido varió de manera inversa con el tamaño de las esferas, ya que se usó un promedio de 7,2 cc de esferas de 500 a 700 micrones en comparación con 6 cc de esferas de 700 a 900 micrones y con 4,1 cc de esferas de 900 a 1200 micrones.

La mayoría de las pacientes tratadas con EFU se sometieron al procedimiento bajo sedación consciente con anestesia local colocada en el sitio de punción. No se realizaron procedimientos de EFU con anestesia general. La duración promedio del procedimiento de EFU desde la primera punción arterial hasta la remoción definitiva del catéter fue de  $58 \pm 28$  minutos (rango de 10 a 140 minutos). Un ochenta y siete por ciento de las pacientes sometidas a EFU recibieron el alta del hospital el día posterior al procedimiento de embolización y un 12 %, el mismo día del procedimiento. Las pacientes sometidas a EFU retomaron sus trabajos o sus actividades diarias normales en un promedio de 10,7 días.

## Alcances de eficacia principales

### Sangrado menstrual

A fin de ser elegibles para someterse a EFU en el estudio de factibilidad y el estudio fundamental, se solicitó que las pacientes presentaran sangrado abundante/anormal durante la menstruación, con un puntaje de referencia de  $\geq 150$  en el PBLAC de Janssen et al. 1995. También se usaron medidas adicionales para evaluar los cambios en el sangrado menstrual, incluidos una autoevaluación del sangrado por parte de la paciente y un cuestionario sobre menorragia. Los cambios en el sangrado menstrual, generalmente ocurrieron rápidamente después de la EFU; el 92 % de las pacientes exhibió mejoras en el transcurso de 3 meses. De las 102 pacientes participantes del estudio fundamental, solo 48 completaron el cuestionario sobre menorragia a los 36 meses, y se obtuvieron datos combinados de solo 41 pacientes. No obstante, los resultados muestran una mejora sustancial y estadísticamente significativa en los puntajes (los puntajes menores indican mayores mejoras), y los puntajes medios se mantuvieron con mejoras durante el transcurso del estudio (Tabla 1). Estos hallazgos se alinean de manera eficiente con la autoevaluación del sangrado menstrual de la paciente (Tabla 2). En el punto de referencia, el 54 % de las pacientes calificó su sangrado como extremadamente abundante y el 42 % calificó su sangrado como moderadamente abundante. Durante el seguimiento de 36 meses, solo el 3 % o menos de las pacientes calificó su sangrado como extremadamente abundante y menos del 28 % de las pacientes se quejó de experimentar un sangrado moderadamente abundante. 36 meses después del tratamiento, el 22 % de las pacientes notó la ausencia de su periodo menstrual.

**Tabla 1: resultados del cuestionario sobre menorragia**

	Todos los datos		Datos combinados (n=41)*		
	Desviación estándar de puntaje medio	Rango	Desviación estándar de puntaje medio	Rango	
Antes del tratamiento (n=96)	47,9±13,1	14,29-83,33	45,2±13,5	14,3-83,3	
Después del tratamiento	3 me (n=83)	24,5±13,1	7,1-64,3	22,9±10,7	7,1-54,8
	6 me (n=83)	21,03±11,9	7,1-64,3	18±8,6	7,1-52,4
	12 me (n=78)	17,1±10,1	2,4-61,9	18,6±11,7	2,4-61,9
	24 me (n=67)	19,7±11,8	0-54,8	17,8±9,4	0-54,8
36 me (n=48)	19,2±11	0-57,1	20,1±10,7	0-57,1	

Nota: La diferencia entre los puntajes en cada intervalo de tiempo y aquellos en el punto de referencia fueron significativos desde el punto de vista estadístico

( $P < .001$ ). El valor  $P$  se calculó con pruebas, pruebas combinadas y pruebas de índices.

\* Los datos combinados se obtienen de aquellas pacientes que obtuvieron datos disponibles en cada intervalo de seguimiento (N41).

**Tabla 2: evaluación del sangrado menstrual por parte de la paciente**

	Descripción del sangrado					
	Extremadamente abundante	Moderadamente abundante	Normal	Liviano	No hubo periodo	
Antes del tratamiento (n=95)	54 (57)	40 (42)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
Después del tratamiento	3 me (n=87)	3 (3)	38 (44)	27 (31)	13 (15)	6 (7)
	6 me (n=88)	3 (3)	25 (28)	37 (42)	18 (20)	5 (6)
	12 me (n=83)	1 (1)	17 (20)	38 (46)	21 (25)	6 (7)
	24 me (n=71)	2 (3)	17 (24)	33 (46)	15 (21)	4 (6)
	36 me (n=59)	1 (2)	14 (24)	27 (37)	9 (15)	13 (22)

Nota: Los datos se proporcionan como cifras de pacientes. Las cifras entre paréntesis se expresan como porcentajes.

## Síntomas generales

Los síntomas generales de dolor, molestia y problemas urinarios (Tabla 3) mejoraron sustancialmente en la mayoría de las pacientes, aunque una cifra más pequeña de pacientes experimentó una mejora sustancial en los síntomas urinarios en cada uno de los intervalos de datos.

**Tabla 3: estado de los síntomas generales: proporción de pacientes que mostraron una mejora de moderada a sustancial después de la embolización**

	Síntoma		
	Dolor pélvico	Molestia pélvica	Problemas urinarios
3 me (n=86)	63 (73)	61 (71)	46 (53)
6 me (n=87)	68 (78)	71 (82)	58 (66)
12 me (n=81)	77 (83)	67 (81)	56 (69)
24 me (n=73)	60 (83)	61 (83)	44 (62)
36 me (n=59)	49 (83)	49 (83)	42 (69)

Nota: Los datos se proporcionan como cifras de pacientes. Las cifras entre paréntesis se expresan como porcentajes.

### Calidad de vida

Se usó el cuestionario de salud SF-12 para evaluar los cambios en el estado de salud física y mental general después del tratamiento. El objetivo de este alcance fue demostrar que, al menos, hubo mejoras moderadas en la calidad de vida general. Los resultados del cuestionario de salud SF-12 se presentan en la Tabla 4. Este cuestionario de 12 preguntas se califica y estandariza a un puntaje medio de 50 y una desviación estándar de 10 para la población general de los EE. UU. El puntaje resumido medio de salud mental y física para las pacientes antes de la embolización fue de 45. El puntaje resumido de salud física aumentó a 51,8 tras 3 meses y a 53,7 tras 36 meses, mientras que el puntaje medio de salud mental fue de 52,1 a los 3 meses y de 53,3 a los 36 meses. La percepción del estado de salud de las pacientes aumentó en consecuencia, de un medio de 69,5 a 86,3 tras 36 meses. Al final del estudio, el 84 % de las pacientes se sintió muy o moderadamente satisfecha con el control de los síntomas gracias al procedimiento.

**Tabla 4: resultados del cuestionario SF-12 con respecto al estado de salud general y a la satisfacción con el resultado**

	Parámetro evaluado								Cantidad de pacientes moderadamente o muy satisfechas
	Estado físico			Estado mental			Estado de salud general		
	Desviación estándar de puntaje medio	Rango	Valor P	Desviación estándar de puntaje medio	Rango	Valor P	Desviación estándar de puntaje medio	Rango	
Antes del tratamiento (n=96)	45±8,3	26-61,6		45±11,5	22,3-63,4		69,5±19,1	0-100	
Después del tratamiento									
3 me (n=88)	51,8±6,7	22,3-58,5	<0,001	52,1±7,7	23,8-61,6	<0,001	82,6±14,2	28,7-100	78 (89%)
6 me (n=88)	52,4±6,2	23,3-62,6	<0,001	52,9±7,9	20,5-60,8	<0,001	85,1±11,3	43,8-100	78 (89%)
12 me (n=82)	53,6±5,9	23,1-64,1	<0,001	52,6±7,8	23,2-61,7	<0,001	86,4±14,2	0-100	84 (91%)
24 me (n=73)	52,5±6,3	24,8-59,8	<0,001	53,8±7,7	21,8-64,3	<0,001	83,9±15,3	0-100	64 (88%)
36 me (n=61)	53,7±5,1	30,7-62,8	<0,001	53,3±7,4	25,2-63,1	<0,001	86,3±11,2	48-100	52 (85%)

### Alcances de eficacia secundarios

#### Volumen del fibroma y volumen uterino

Las pruebas de diagnóstico por imagen del útero mediante resonancia magnética o ultrasonido de las pacientes sometidas a EFU no se extendieron más allá del seguimiento de 6 meses. El volumen del fibroma y el volumen uterino se calcularon usando la fórmula para el volumen de un esferoide alargado (LxAxDx0,52). Se registraron disminuciones significativas tanto en el volumen del útero (medido con el cérvix incluido) y el volumen del fibroma uterino para el grupo sometido a EFU tras la evaluación de 3 meses, con mejoras adicionales observadas a los 6 meses (p<0,001 en ambos periodos en comparación con el punto de referencia). La Tabla 5 resume el porcentaje de cambios en los volúmenes del fibroma y del útero 6 meses después del tratamiento. Esta tabla incluye datos sobre el volumen del útero de 91 de las 108 pacientes sometidas a EFU de Fase II (84 %) y datos sobre el volumen del fibroma de 83 de estas pacientes (77 %) que contaron con registros de pruebas de diagnóstico por imagen completos y evaluables en el punto de referencia, y 3 meses y 6 meses después del tratamiento de EFU. Se registraron aumentos en los volúmenes del útero en 11 pacientes (12 %) y aumentos en los volúmenes del fibroma en 8 pacientes (8 %) tras la evaluación de 6 meses.

**Tabla 5: Cambio de porcentaje en los volúmenes del útero y del fibroma desde el punto de referencia**

	% de disminución a los 6 meses
Volumen del útero (cc)	
N	91
Medio	33,2% (30,5%)
Rango	-93,6% a 82,0%
Volumen del fibroma (cc)	
N	83
Medio	50,9% (41,7%)
Rango	-173,4% a 99,7%

Un cambio de porcentaje positivo indica una disminución en el volumen, mientras que un cambio de porcentaje negativo indica un aumento en el volumen.

### Satisfacción de la paciente

Noventa y dos de las 100 pacientes sometidas a EFU (92 %) que completaron el cuestionario de satisfacción para pacientes a los 6 meses se sintieron levemente, moderadamente o muy satisfechas con el resultado del procedimiento; la mayoría se sintió muy satisfecha. La satisfacción se mantuvo relativamente alta durante tres años después del tratamiento de EFU; 52 de las 61 pacientes (85 %) encuestadas informaron que se sentían moderadamente o muy satisfechas.

### EVENTOS ADVERSOS:

Se registran datos sobre eventos adversos para todas las 132 pacientes hasta 6 meses después de haber recibido tratamiento de EFU (Tabla 6). No hubo efectos adversos imprevistos relacionados con el dispositivo ni eventos adversos imprevistos registrados en este estudio. La Tabla 6 presenta 51 eventos adversos que, según se cree, se asocian probablemente o posiblemente con el procedimiento, que ocurrieron en 37 de las 132 pacientes sometidas a EFU (28 %). Siete de los 51 eventos (14 %) ocurrieron durante el procedimiento de EFU; cinco (10 %), entre el procedimiento y el alta del hospital; 17 (33 %), desde el alta del hospital hasta 1 mes después del procedimiento; 11 (22 %), desde 1 mes hasta 3 meses después del procedimiento; 4 (8 %), desde 3 meses hasta 6 meses después del procedimiento; y 7 (14 %), 6 meses después del procedimiento. El evento adverso más común fue una reacción alérgica o sarpullido, que ocurrió en 8 de las 132 pacientes (6 %), el cual el médico encargado creyó que, generalmente, se relacionaba con los medicamentos o con el agente de contraste usado durante el procedimiento. Todas las reacciones se resolvieron de forma espontánea o con tratamiento. Cuatro pacientes se sometieron a histerectomías después de la EFU en una tasa de histerectomía general de 3 %. Una histerectomía se realizó 2 meses después de la EFU debido a fiebre permanente/posible infección. Las otras tres fueron histerectomías electivas debido a insatisfacción con el resultado de la EFU, que ocurrieron 2, 10 y 11 meses después de la EFU. Un paciente (<1 %) repitió el procedimiento de EFU después de que se determinara que sus arterias uterinas estaban patentes.

**Tabla 6: momento y tipo de eventos adversos probables o posibles relacionados con EFU**

Descripción del evento	Cant. de quejas de pacientes	Cant. de eventos	En el procedimiento	En el hospital	< 1 mes	1 a 3 meses	3 a 6 meses	> 6 meses
Histerectomía después de EFU	4	4				2		2
Reacción alérgica/sarpullido	8	8	2	3	3			
Paso o remoción de fibroma/hejido	5	6			2	3		1
Eventos adversos relacionados con el dolor	4	4			3	1		
Lesión relacionada con el sitio de punción/colocación del catéter	6	7	1	2	4			
Infección en las vías urinarias/cistitis	3	4			1	1	1	1
Infección vaginal/vaginitis	5	7			2	1	2	2
Irritación/arzor/secreción vaginal	2	2			1	1		
Otro	9	9	4	1	2	1	1	1
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>51</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

\* Un total de 34 de las 132 pacientes (26 %) experimentaron uno o más eventos adversos en este estudio. La cantidad de pacientes en esta columna refleja el hecho de que algunas pacientes experimentaron más de un evento adverso.



## REFERENCIAS:














### Específicas de EFU

1. Spies JB, Cornell C, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Benenati JF, Long-term Outcome from Uterine Fibroid Embolization with Tris-acryl Gelatin Microspheres: Results of a Multicenter Study. *J Vasc Interv Radiol*, 2007; 18:203-207.
2. Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch RL, Pelage JP, Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata, *J Vasc Interv Radiol*, 2001;12:1059-1063.
3. Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K, Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol*, 2002;100:873-80.
4. Goldberg J, Pereira L, and Berghella V, Pregnancy After Uterine Artery Embolization. *Obstet Gynecol*, 2002;100(5):869-872.
5. Scialli A, Alternatives to hysterectomy for benign conditions. *Int J Fert Women's Med*, 1998;43(4): 186-91.
6. Nikolic B, Spies JB, Campbell L, Walsh SM, Abbara S, Lundsten MJ, Uterine artery embolization: reduced radiation with refined technique. *J Vasc Interv Radiol*, 2001;12(1):39-44.
7. Worthington-Kirsch R, G Popky, F Hutchins, Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: Quality-of-life assessment and clinical response. *Radiol*, 1998;208: 625-629.
8. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, Merland JJ, Ravina JH, Rymmer R, Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and mid-term follow-up. *Radiology*, 2000;215(2): 428-431.
9. Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales. 3rd ed. Lincoln, RI: Quality Metric; 1998.

### Todas las indicaciones

1. Bendszus M, Klein R, Burger R, et al.: Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. *AJNR*, 21(2): 255-61, Feb 2000.
2. Deveikis JP: Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations: materials and techniques. *Neuroimaging Clin of N Am*, 8(2):401-424, 1998.
3. Frizzel RT, Fisher WS: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: A review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurg*, 37(6):1031-1040, Dec 1995.
4. Gomes, A: Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: Use of alternative approaches. *Radiology*, 190:191-8, Jan 1994.
5. Terada, T; Kinoshita, Y; Yokote, H; Tsuura, M; Itakura, T; Komai, N; Nakamura, Y; Tanaka, S; Kuriyama, T: Preoperative embolization of meningiomas fed by ophthalmic branch arteries. *Surg Neurol*, 45:161-6, 1996.

### Información en el empaque:

Símbolo	Designación
	Fabricante: Nombre y dirección
	Utilizar antes de: año-mes-día
	Código de lote
	Número de catálogo
	No reesterilizar
	No utilizar si el envase está dañado
	Mantener alejado de la luz solar
	Mantener seco
	No reutilizar
	Precaución: Consulte las instrucciones de uso
	No pirógeno
	Esterilizado con vapor
	Reducir límite de temperatura

Todos los eventos adversos serios o potencialmente mortales o muertes asociadas con el uso de las Microesferas Embosphere deben notificarse al fabricante del dispositivo.

**警告：**联邦（美国）法律将此器械限制为由执业医师使用或订购。

#### 适用范围：

栓塞微粒球在临床上用于栓塞血管，适用于动脉瘤畸形、供血丰富型肿瘤及症状性子官肌瘤的栓塞治疗。

#### 治疗子宫肌瘤的临床应用：

子宫肌瘤栓塞术 (UFE) 是缓解女性因子宫肌瘤引起的大量月经出血、盆腔疼痛或压迫和/或排尿功能障碍等症治疗的一种替代治疗方法。

#### 产品描述：

Embosphere 微球是采用 Merit Medical 公司的专有微球技术开发而成的栓塞材料系列产品之一。本微球产品设计提供可控的靶向栓塞治疗。

Embosphere 微球由丙烯酸聚合物浸渍于猪明胶制成，具有生物相容性、亲水性、不可再吸收性。

Embosphere 微球有多种不同标定尺寸可供选择。

#### 装置包装：

- Embosphere 微球装于 20 毫升无菌预装注射器中，包装于可撕小袋中。
- 每个注射器内为无菌、无热原生理盐水，含有约 1.0 毫升或 2.0 毫升含 Embosphere 微球。

以下禁忌症、警告、注意事项以及使用说明的内容首先均

为适用于所有适应症的信息（即供血丰富型肿瘤、动脉瘤畸形、子宫肌瘤），其次再为特定适应症的信息（即 UFE 和神经系统）。

#### 禁忌症：

##### 所有适应症

- 不能耐受栓塞手术的患者
- 由于血管解剖或血流原因无法置入导管或注入栓塞剂
- 存在或可能发生血管痉挛
- 存在或可能发生出血
- 存在严重的动脉粥样硬化疾病
- 供血动脉的直径的近端小于远端
- 存在侧支血管通路，栓塞时可能危及正常区域
- 病灶的供血动脉不够大，无法接受 Embosphere 微球
- 供血动脉的外周血管阻力较大，Embosphere 微球无法送入病灶
- 大口径的动脉分流（即血液不通过动脉/毛细血管/静脉过渡，而是直接从动脉流入静脉）
- 肺部血管系统中

##### UFE 的特定禁忌症

- 孕妇
- 怀疑有盆腔炎或其他任何盆腔活动性感染者
- 骨盆区域有任何恶性肿瘤
- 子宫内肌瘤样病变或增生
- 有一个或多个粘膜下子宫肌瘤，其中 50% 以上已长入宫腔内
- 以带蒂浆膜肌瘤为主的子宫肌瘤
- 明显由侧支血管而非子宫动脉供血的肌瘤

##### 神经系统的特定禁忌症

- 存在通畅的颅外至颅内吻合或分流
- 存在直接汇入颅神经的终动脉
- Embosphere 微球可能直接进入颅内动脉、椎动脉、颅内血管或以上列血管的任何脉管系统

#### 警告：

#### 所有适应症

- Embosphere 微球含有猪明胶，因此，对胶原蛋白或明胶敏感的患者可能出现免疫反应。对于怀疑对含有明胶稳定剂的注射液过敏的患者，使用前本品前应慎重考虑。
- 研究表明 Embosphere 微球不形成聚集体，因此与同样大小的 PVA 颗粒相比，微球能够渗透到血管更深处。为动脉瘤畸形、存在较大分流的患者进行栓塞时，必须谨慎选择较大尺寸的 Embosphere 微球，避免微球进入肺循环或冠脉循环。
- 部分 Embosphere 微球可能略超出治疗范围之外，因此医生一定要根据位于血管系统中所要栓塞层次的血管大小，结合动脉血管造影的结果慎重选择 Embosphere 微球的大小。必须选择合适的 Embosphere 微球大小，避免微球从动脉通入静脉。
- 由于误栓塞的并发症较严重，因此对环绕头部和颈部的颅外循环的任何手术均应格外小心，并且医生应对栓塞治疗的潜在益处与风险和潜在并发症进行仔细权衡。其并发症包括失明、听力丧失、嗅觉丧失、瘫痪和死亡。
- 患者长时间、大范围暴露在透视下、以倾斜角度照射 X 光，并多次拍摄记录 X 光片，都可能因放射而引起严重的皮肤损伤。请查阅您所在机构的临床方案，确保所进行的每一类具体操作均应用了适当的辐射剂量。医师应对可能存在的风险的患者进行监测。
- 放射引起的损伤可能为迟发。应告知患者有关放射的潜在副作用，并告知患者在出现症状时应与何人联系。
- 应格外留意靶点外误栓塞的迹象。注射过程中仔细监测患者的生命体征，包括 SAO<sub>2</sub>（如缺氧、中枢神经系统的变化）。如果出现靶点外误栓塞的任何迹象或患者发生症状，应考虑终止手术，检查可能存在的分流或增加微球大小。
- 如果血管造影证实存在微球注射过程中不能迅速出现明显栓塞，则考虑加大微球尺寸。

#### UFE 的特定警告

##### 与 UFE 和妊娠有关的警告

- 目前，UFE 对女性的怀孕和怀孕至足月的能力以及胎儿发育的影响还不明确。因此，该手术只能为不打算再次怀孕的妇女实施。
- 在 UFE 之后怀孕的女性发生产后出血、早产、剖腹产和先露异常的风险可能增加。
- 理论上，UFE 阻断子宫肌层血流可能导致 UFE 术后怀孕的女性发生子宫破裂的风险增高。

##### 其他 UFE 警告

- 使用 Embosphere 微球进行子宫肌瘤栓塞术时，不要使用小于 500 微米的微球。
- 要接受子宫肌瘤栓塞术的患者都应接受适当的妇科检查（如妇科病史、子宫肌瘤成像、月经异常出血患者子宫内膜活检排除癌症）。
- 采取非手术方法（如 UFE）治疗子宫肌瘤可能会延误子宫内瘤的诊断。在推荐此类患者接受 UFE 之前，必须密切留意肉瘤的管理征兆（例如肿瘤生长迅速、
- 绝经后又出现子宫增大、MRI 表现），并进行更深入细致的检查。UFE 之后肿瘤复发或继续增长应视为肉瘤的潜在征兆，此时应考虑手术治疗。

##### 使用小微球的警告

- 考虑使用直径小于您的成像设备分辨率的栓塞剂时，应格外谨慎。动脉瘤吻合的存在、靶区域存在分支血管或栓塞前显影不明显的血管可能导致靶点外误栓塞和严重并发症。
- 小于 100 微米的微球一般会迁移到血管吻合口远端，因此更有可能终止远端组织的血液供应。使用较小的微球可能有更大机会造成缺血损伤，因此栓塞前必须考虑到这种损伤的后果。可能产生的后果包括肿胀、坏死、瘫痪、脓肿和/或更严重的栓塞后综合征。
- 栓塞后肿胀可能会导致靶区域周围组织缺血。必须注意避开不能耐受缺血的非靶组织，如神经组织。

#### 注意事项：

##### 所有适应症

- 已知对造影剂过敏的患者在进行栓塞前可能需要接受皮质类固醇。
- 对于以下疾病的患者，围手术期护理管理中可能需要采取额外评估或预防措施：
  - 出血体质或高凝状态
  - 免疫功能低下
- 若注射器、柱塞密封或托盘包装出现破损，请勿使用。
- 仅供一名患者使用 - 内容物无菌 - 如注射器已打开，不得对内容物重复使用、再加工或再次灭菌。重复使用、再加工或再次灭菌可能会损害装置的结构完整性或/或使装置失效，从而可能导致患者受伤、生病或死亡。重复使用、再加工或再次灭菌处理还可能带来污染风险并/或造成患者感染或交叉感染，包括（但不限于）将传染性疾病从一位患者传给其他患者。装置污染可能会造成患者受伤、生病或死亡。所有操作均必须采用公认的无菌技术进行。

- 不要将装有 Embosphere 微球的 20 毫升注射器直接连接到微导管上进行输送，这样可能使导管阻塞。
- 本注射器仅供栓塞使用。不要用于其他任何用途。
- 根据所要治疗的疾病选择适当的 Embosphere 微球大小和数量。
- 只有接受过所要治疗部位的介入栓塞培训的医生方可使用 Embosphere 微球实施栓塞治疗。

#### 特定于 UFE 的注意事项

- 随着子宫动脉血流减少，Embosphere 微球逆向移动到非预期血管的几率会增高。当子宫动脉血流完全停滞前，肌瘤周围的血管系统已不再可见时，应停止栓塞。
- 只能由接受过子宫肌瘤治疗的适当培训的介入放射科医师实施 UFE。

#### 潜在并发症：

##### 所有适应症

血管栓塞是一种风险高的手术。在手术期间或之后可能发生的并发症，并且可能包括但不限于以下：

- 靶点外部位栓塞导致麻痹，或因相邻组织水肿导致缺血性损伤。
- Embosphere 微球有回流或进入靶点病灶相邻的正常动脉，或通过病灶进入其他动脉或动脉床，如颈内动脉、肺动脉或冠状动脉循环等
- 由于动脉静脉分流而导致肺栓塞
- 非预期位置发生缺血，包括缺血性中风、缺血性梗阻（包括心肌梗阻），以及组织坏死
- 毛细血管床阻塞和组织损伤
- 血管或病灶破裂出血
- 血管痉挛
- 再通
- 需要医疗干预的异物反应
- 需要医疗干预的感染
- 插管相关并发症（如插管部位血肿、导管尖端形成血凝块并随后脱落、神经和/或循环系统损伤等，均可能导致腿部损伤）
- 对药物有过敏反应（如止痛药）
- 对造影剂或栓塞剂发生过敏反应
- 栓塞后可能出现疼痛和/或皮疹，症状发生时间可能滞后
- 死亡
- 失明、听力丧失、嗅觉丧失，和/或瘫痪
- 警告部分可看到更多信息

#### 特定于 UFE 的潜在并发症

- 术后最常见的并发症是腹痛、不适、发烧和/或恶心，统称为“栓塞后综合征”。部分患者也可能发生便秘。该症状一般采用处方药或非处方药治疗。
- 卵巢早衰（即绝经）
- 闭经
- 骨盆区域感染
- 子宫/卵巢坏死
- 静脉炎
- 深静脉血栓形成，伴或不伴肺栓塞
- 阴道分泌物
- UFE 后组织排出、肌瘤脱落或肌瘤排出
- UFE 后介入以清除坏死的肌瘤组织
- 迷走神经反应
- 瞬态高血压发作
- 子宫切除术
- 截至 2002 年 11 月，全世界共有约 25,000 至 30,000 名女性接受 UFE 治疗，其中已知有 4 例死亡，死亡率为 0.01% 至 0.02%。

#### 神经系统的特定潜在并发症

- 缺血性卒中或缺血性梗死
- 神经功能障碍，包括颅神经麻痹

#### 储存和无菌：

- Embosphere 微球必须装在原有的注射器和包装中，存放于阴凉、干燥的避光处。
- 在注射器标签上标注的日期前使用。
- 请勿冷冻。
- 请勿再次灭菌。

#### 使用说明：

使用前检查包装，确保其密封完整，产品保持无菌状态。

- 栓塞手术前采用高分辨率成像仔细评估病灶血管网。
- Embosphere 微球有多种尺寸可供选择。
- 由于调栓塞的可能性和微球大小固有的多样性，医生应确保根据血管网上所要的堵塞水平上靶血管大小慎重选择 Embosphere 微球大小。
- 栓塞动脉瘤畸形 (AVM) 时，应选择适当大小的 Embosphere 微球，使其既能阻塞病灶，又不会从动脉瘤畸形处通过。
- 进行子宫动脉栓塞术时，应选择 500 微米或更大的 Embosphere 微球。
- 根据靶血管和所用微球大小，选择合适的输送导管。Embosphere 微球可耐受高达 33% 的临时压缩，以便通过导管输送。
- 按照标准操作将输送导管送入靶血管。将导管尖端放置在尽可能靠近治疗部位的位置，以避免意外阻塞正常血管。
- Embosphere 微球不透 X 光。建议在生理盐水悬浮液中加入适量的造影剂，采用透视对栓塞过程进行可视化监测。

#### 通过以下步骤输送 Embosphere 微球：

- 采用与注射器中总体积相同的未稀释造影剂，配制出 50% 微球/生理盐水和 50% 造影剂的溶液。除净注射器中的所有空气。将 20 毫升注射器轻轻颠倒几次，使 Embosphere 微球造影剂溶液悬浮均匀。将 20 毫升注射器连接到普尔接头三通活塞的一端。在活塞另一端连接一个 1 毫升或 3 毫升注射器。如果需要的话，剩下的端口上还可连接输送导管。等待几分钟，让 Embosphere 微球在溶液中充分悬浮。将 Embosphere 微球/造影剂溶液缓慢、轻轻地抽取到注射器中，尽量避免向系统中带入空气。注射前，清除系统中的所有空气。在透视下采用缓慢抽吸性注射将注射器中的 Embosphere 微球/造影剂溶液注入，同时观察造影剂流速。如果流速没有变化，则再次注射 Embosphere 微球/造影剂溶液重复输送操作。如果首次注射后造影剂流速无变化，可考虑换用更大尺寸的 Embosphere 微球。需要让 Embosphere 微球/造影剂溶液再次悬浮时，将 20 毫升注射器轻轻颠倒几次。在确定栓塞终点时应采取保守判断。
- 股骨穿刺可导致动脉痉挛。这容易导致股动脉血栓形成（例如腿部损伤）。最终拔除导管前，应重新评估股动脉通畅情况。
- 治疗完成后，在拔除导管的同时保持轻微的抽吸，以免仍留在导管腔内的 Embosphere 微球脱落。
- 穿刺部位加压，直到止血为止。
- 丢弃任何打开但未使用的 Embosphere 微球

#### UFE 的其他特定说明：

- 医生可酌情决定为目前服用激素治疗、子宫体积 >1000 毫升以及超重的患者使用充气加压装置，以降低深静脉血栓形成的风险。
- 肌瘤周围的血管系统已不再可见，但在子宫动脉血流完全停滞前，应停止栓塞。随着子宫动脉血流减少，Embosphere 微球逆向移动到非预期血管的几率会增高。

#### UFE 患者咨询信息：

- 仅患者在接受栓塞治疗前应对提供术后护理的人员以及栓塞后发生紧急情况时的联系人有明确的认识。Merit Medical, Inc. 公司提供并分发患者须知手册。
- UFE 研究对象应知晓与 UFE 相关的潜在益处，风险及不良反应。尤为重要的是，患者应知晓 UFE 手术有可能无法缓解与肌瘤相关的各种症状。

#### UFE 临床研究摘要：

##### 研究设计

为了研究使用 Embosphere 微球治疗症状性子宫肌瘤的 UFE，我们进行了前瞻性多中心试验。在该研究中，共有 132 名希望保留子宫同时避免外科手术的女性接受了 UFE 治疗；其中 30 名参与了初步可行性研究，102 名参与了关键研究。对关键研究中的这些患者进行了为期 3 年的随访，分别对在治疗后 3 个月、6 个月、12 个月、24 个月和 36 个月获得的结果进行了临床评估。七个调查地点参与了该研究。该研究设计用于确定使用 Embosphere 微球的 UFE 是否能够减轻与症状性肌瘤相关的症状，如异常出血、疼痛、不适和泌尿问题。

##### 主要研究终点包括：

- 使用图示出血评估表测量从基线到 UFE 后 6 个月的经血量减少
- 使用患者症状调查问卷评估肿块占位症状（盆腔疼痛、盆腔不适/下腹膨胀和泌尿功能障碍）的改善程度
- 使用 SF-12 健康状况调查问卷评估生活质量的改善程度

##### 次要终点包括：

- 经血变化的其他指标
- 子宫和肌瘤体积减小
- 住院时间
- 恢复正常活动所需的时间
- 评估患者对手术的满意度

还评估了不良事件和并发症的类型、比率及严重程度。

入组标准包括：年龄 30 至 50 岁（含）、不育或没有计划怀孕、存在一个或多个症状性子官肌瘤、子宫体积  $\geq 250$  毫升或肌瘤体积  $\geq 4$  毫升和基线 PBLAC  $\geq 150$ 。以下女性被排除在研究之外：怀孕女性、有盆腔炎病史、粘膜下子宫肌瘤宫腔内增长已超过 50%、以蒂带束膜肌瘤为主的子宫肌瘤、明显由侧枝血管而非子宫动脉供血肌瘤、子宫肌瘤为症状主因者、子宫内腺增生或癌前增生、骨盆区域有任何恶性肿瘤、骨盆区域有任何活动性感染、已知对静脉造影剂或明胶过敏、出血体质、免疫功能低下、绝经后或基线 FSH  $>40\text{mIU/L}$  毫升，或之前 3 个月内曾接受 GnRH 拮抗剂治疗的。

治疗前评估包括常规妇科检查和化验、标准实验室化验、超声波或 MRI、经血记录（UFE 组），以及与总体健康状况（SF-12）、经血和肌瘤症状相关的自我评估调查问卷。

## 研究结果

在报名参加关键研究的 102 名患者中，有 96 名患者拥有完整的基准数据，有 69 名（72%）在 UFE 治疗 3 年后具有已知结果。并非所有患者都在最终随访间隔中提供了所有结果测量值。下面的各表中详细列出了参与各阶段随访的患者数量。

### 治疗过程、分泌物和恢复信息

技术上而言，所有可行性研究和关键性研究的 UFE 手术均成功完成，术中并没有发生使手术无法完成的并发症。大部分（77%）UFE 手术采用 5Fr 导管进行，其余则采用 4Fr（19%）或 3Fr（3%）进行。72 名患者采用 500-700 微米的微球治疗，66 名采用 700-900 微米的微球治疗，18 名采用 900-1200 微米的微球治疗。多数患者均采用多于一种尺寸的微球进行治疗。最常用的治疗方法是从小尺寸较小的微球开始，如有必要再增加尺寸。治疗所需要的微球体积与所用的微球大小成反比，平均而言，500-700 微米的微球需要使用 7.2 毫升，而 700-900 微米的微球需要 6 毫升，900-1200 微米的微球需要 4.1 毫升。

大多数 UFE 患者的手术均在穿刺部位局麻下完成，术中患者保持清醒镇静。所有 UFE 手术均未在全身麻醉下进行。按开始动脉穿刺到最终拔除导管的时间计算，UFE 手术的平均时间为 58 ± 28 分钟（范围为 10 到 140 分钟）。87% 的 UFE 患者在检查后第二天出院，12% 于手术当天出院。UFE 患者平均恢复在 10.7 天后返回工作岗位，或者恢复正常日常活动。

### 主要疗效终点

#### 经血

此项研究 UFE 患者的入组标准是必须有大量异常月经出血、基线  $\geq$  图示月经出血量评估表（PBLAC）评分为 150（Janssen 等人，1995）。治疗成功被定义为  $>$  治疗后 6 个月随访评估时 PBLAC 评分减少  $\geq 50\%$ 。研究还采用患者自我评估出血水平和月经过多问卷等其他指标来评估经期出血的变化。UFE 后，月经出血情况通常迅速发生变化，92% 的患者在 3 个月时症状即有改善。通常会在 UFE 后迅速出现经血变化，其中 92% 的患者到 3 个月时显示出症状改善。在参加关键研究的 102 名患者中，只有 48 名患者在 36 个月时填写了经血过多调查问卷，并且只有 41 名患者提供了配对数据。但结果表明，得分出现了实质性且具有统计学意义的显著改善（分数越低越好），并且在随访过程中，平均得分持续改善（表 1）。这些结果与患者经血自我评估（表 2）完全一致。在“基线”上，54% 的患者将其出血水平评为“极多”，42% 的患者将其出血水平评为“中等”。在为期 36 个月的随访过程中，只有 3% 或以下的患者将其出血水平评为“极多”，不超过 28% 的患者将其出血水平评为“中等”。在治疗后 36 个月时，22% 的患者指出其没有月经期。

表 1 - 经血过多调查问卷的结果

	所有数据				配对数据 (n=41)*	
	平均分标准差		范围		平均分标准差	范围
	治疗前 (n=96)	47.9±13.1	14.29-83.33	45.2±13.5	14.3-83.3	
治疗后	3个月 (n=83)	24.5±13.1	7.1-64.3	22.9±10.7	7.1-54.8	
	6个月 (n=83)	21.03±11.9	7.1-64.3	18±8.6	7.1-52.4	
	12个月 (n=78)	17.1±10.1	2.4-61.9	18.6±11.7	2.4-61.9	
	24个月 (n=67)	19.7±11.8	0-54.8	17.8±9.4	0-54.8	
	36个月 (n=48)	19.2±11	0-57.1	20.1±10.7	0-57.1	

注—每段时间间隔的得分与基准线上的得分之间的差异在统计学上非常显著 (P < .001)。P 值是通过检验、配对检验和符号检验计算得出的。\* 配对数据来自在每次随访间隔时都提供了数据的患者 (n=41)。

表 2 - 患者经血评估。

	出血描述					
	极多	中等	正常	较少	没有月经期	
治疗前 (n=96)	54(57)	40(42)	1(1)	0(0)	0(0)	
治疗后	3个月 (n=87)	3(3)	38(44)	27(31)	13(15)	6(7)
	6个月 (n=88)	3(3)	25(28)	37(42)	18(20)	5(6)
	12个月 (n=83)	1(1)	17(20)	38(46)	21(25)	6(7)
	24个月 (n=71)	2(3)	17(24)	33(46)	15(21)	4(6)
	36个月 (n=59)	1(2)	14(24)	27(37)	9(15)	13(22)

注—数据以患者人数的方式提供。括号中的数字为百分比。

### 与占位相关症状

大部分患者的疼痛、不适和泌尿问题等与占位相关症状（表 3）都得到了显著改善，不过每个数据间隔时泌尿症状显著改善的患者人数较少。

表 3 - 与占位相关症状的状态：进行栓塞治疗后出现中等到显著改善的患者所占比例

	症状		
	盆腔疼痛	盆腔不适	泌尿问题
3个月 (n=86)	63(73)	61(71)	46(53)
6个月 (n=87)	68(78)	71(82)	58(66)
12个月 (n=81)	77(83)	67(81)	56(69)
24个月 (n=73)	60(83)	61(83)	44(62)
36个月 (n=59)	49(83)	49(83)	42(69)

注—数据以患者人数的方式提供。括号中的数字为百分比。

### 生活质量

我们使用 SF-12 健康状态调查问卷，对治疗后的一般生理和心理健康状态的变化进行了评估。此终点的目标是证明总体生活质量中出现至少一项中等改善。SF-12 健康状态调查问卷的结果显示在表 4 中。此调查问卷包含 12 个问题。计分针对美国总人口规范化至平均分为 50 分，标准差为 10。对于进行栓塞治疗前的患者，平均生理和心理总得分分别为 45 分。生理总得分在 3 个月时提高到 51.8 分，在 36 个月时提高到 53.7 分；而平均心理得分在 3 个月时为 52.1 分，在 36 个月时为 53.3 分。患者的健康状态认知也相应提高了，在 36 个月时，从平均 69.5 分提高到 86.3 分。在该研究结束时，84% 的患者对该治疗过程的症状控制感到非常满意或比较满意。

表 4 - 与总体健康状况和结果满意度相关的 SF-12 调查问卷结果

	评估的参数									
	生理状态		心理状态		总体健康状况		比较满意或非满意的患者人数			
	平均分标准差	范围	P 值	平均分标准差	范围	P 值				
治疗前 (n=96)	45±8.3	26-61.6		45±11.5	22.3-63.4		69.5±19.1	0-100		
治疗后	3个月 (n=88)	51.8±6.7	22.3-58.5	<.001	52.1±7.7	23.8-61.6	<.001	82.6±14.2	28.7-100	78(89%)
	6个月 (n=88)	52.4±6.2	23.3-62.6	<.001	52.9±7.9	20.5-60.8	<.001	85.1±13.1	43.8-100	78(89%)
	12个月 (n=82)	53.6±5.9	23.1-64.1	<.001	52.6±7.8	23.2-61.7	<.001	86.4±14.2	0-100	84(91%)
	24个月 (n=73)	52.5±6.3	24.8-59.8	<.001	53.8±7.7	21.8-64.3	<.001	83.9±15.3	0-100	64(88%)
	36个月 (n=61)	53.7±5.1	30.7-62.8	<.001	53.3±7.4	25.2-63.1	<.001	86.3±11.2	48-100	52(85%)

### 次要疗效终点

#### 肌瘤体积和子宫体积

在为期 6 个月的随访后，UFE 患者的 MRI 或超声波子宫影像并未增大。使用扁椭圆形体积公式 (LxWxDx0.52) 计算子宫体积和肌瘤体积。记录表明，对于 UFE 组，在 3 个月评估时无论是子宫体积（测量时包括子宫颈）还是子宫肌瘤体积都显著减小；在 6 个月时发进一步改善（与基准相比，在两个时间段的 p 值均小于 0.001）。表 5 概述了子宫体积和肌瘤体积在治疗后 6 个月时的变化百分比。此表包括了来自 108 名 UFE 二期患者中的 91 名患者（84%）的子宫体积数据，以及这些患者中拥有完整且可评估的基线及 UFE 治疗后 3 个月和 6 个月时的影像报告的 83 名患者（77%）的肌瘤体积数据。报告表明，在 6 个月评估时，11 名患者（12%）的子宫体积增大，8 名患者（8%）的肌瘤体积增大。

表 5 - 子宫体积和肌瘤体积与基准相比的变化百分比

在6个月时减小的百分比(%)	
子宫体积 (cc)	
N	91
平均值	33.2% (30.5%)
范围	-93.6% 至 82.0%
肌瘤体积 (cc)	
N	83
平均值	50.9% (41.7%)
范围	-173.4% 至 99.7%

变化百分比为正表明体积减小，而变化百分比为负则表明体积增大。

患者满意度

在填写 6 个月时患者满意度调查问卷的 100 名 UFE 患者中，有 92 名患者 (92%) 对其治疗过程的结果表示略微满意、比较满意或非常满意，其中大部分为非常满意。在 UFE 治疗后 3 年时，满意度仍保持相对较高的水平，在大部分接受调查的患者中，有 52 名患者 (85%) 报告他们比较满意或非常满意。

不良事件：

报告了全部 132 名患者的不良事件数据，最长时间为进行 UFE 治疗后 6 个月 (表 6)。在此研究中，并未报告非预期的装置不良反应或非预期的不良事件。表 6 显示了 51 起不良事件，根据判断，这些不良事件可能与该治疗过程相关。在 132 名 UFE 患者中，有 37 名患者 (28%) 发生了这些不良事件。在这 51 起事件中，7 起 (14%) 发生在 UFE 治疗过程中，5 起 (10%) 发生在该治疗过程与出院之间，17 起 (33%) 发生在从出院到治疗过程后 1 个月期间，11 起 (22%) 发生在从治疗过程后 1 个月到 3 个月之间，4 起 (8%) 发生在从治疗过程后 3 个月到 6 个月之间，还有 7 起 (14%) 发生在治疗过程后 6 个月之后。最常见的不良事件为过敏反应或皮疹，在 132 名患者中，有 8 名患者发生了此类不良事件 (6%)，治疗医生大体判断此类不良事件与该治疗过程中使用的药物或造影剂相关。所有反应都已自发解决，或者通过治疗得到了解决。4 名患者在 UFE 后进行了子宫切除术，总体子宫切除率为 3%。1 例子宫切除术是在 UFE 后 2 个月时由于持续发热/可能感染而执行的。另外 3 例属于选择 性子宫切除术，原因在于对 UFE 结果不满意，分别是在 UFE 后 2 个月、10 个月和 11 个月时执行的。1 名患者 (<1%) 在发现 其子宫动脉再通后，重复进行了一次 UFE。

表 6 - 可能与 UFE 相关的不良事件的发生时间和类型

事件描述	患者投诉数量	事件数量	治疗过程	住院期间	1个月以内	1-3个月	3-6个月	6个月以上
UFE 后的子宫切除术	4	4				2		2
过敏反应/皮疹	8	8	2	3	3			
肌瘤/组织流出或移除	5	6			2	3		1
与疼痛相关的不良事件	4	4			3	1		
与导管/穿刺部位相关的损伤	6	7	1	2	4			
尿路感染/膀胱炎	3	4			1	1	1	1
阴道感染/阴道炎	5	7			2	1	2	2
阴道刺激/灼伤/感/分泌物	2	2			1	1		
其他	9	9	4		1	2	1	1
合计	46	51	7	5	17	11	4	7

\*在此研究的 132 名患者中，共有 34 名患者 (26%) 经历了一起或多起不良事件。此列中的患者人数反映了有些患者经历了一起以上的不良事件的事实。

参考资料：

特定于 UFE

- Spies JB, Cornell C, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Benenati JF, Long-term Outcome from Uterine Fibroid Embolization with Tris-acryl Gelatin Microspheres: Results of a Multicenter Study (使用三丙烯酸明胶微球进行子宫肌瘤栓塞治疗的长期结果：多中心研究的结果)。J Vasc Interv Radiol (血管与介入放射学杂志), 2007 年; 18:203-207.
- Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch RL, Pelage JP, Initial experience with uterine artery embolization with tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata (将三丙烯酸明胶微球用于平滑肌瘤子宫动脉栓塞治疗的初步经验)。J Vasc Interv Radiol (血管与介入放射学杂志), 2001 年; 12:1059-1063.
- Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas (平滑肌瘤子宫动脉栓塞治疗后的并发症)。Obstet Gynecol (妇产科), 2002 年; 100:873-80.
- Goldberg J, Pereira L and Berghella V. Pregnancy After Uterine Artery Embolization (子宫动脉栓塞治疗后的妊娠)。Obstet Gynecol (妇产科), 2002

年; 100(5):869-872.

- Scialli A. Alternatives to hysterectomy for benign conditions (良性条件下子宫切除术的替代疗法)。Int J Fert Women's Med (国际育龄妇女医疗期刊), 1998 年; 43(4):186-91.
- Nikolic B, Spies JB, Campbell L, Walsh SM, Abbasa S, Lundsten MJ, Uterine artery embolization: reduced radiation with refined technique (子宫动脉栓塞治疗：通过完善技术减少辐射)。J Vasc Interv Radiol (血管与介入放射学杂志), 2001 年; 12(1):39-44.
- Worthington-Kirsch R, G Popky, F Hutchins, Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: Quality-of-life assessment and clinical response (子宫动脉栓塞治疗用于控制平滑肌瘤：生活质量评估和临床反应)。Radiol (放射学), 1998 年, 208:625-629.
- Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, Merland JJ, Ravina JH, Rymner R, Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and mid-term follow-up (与肌瘤相关的经血过多：子宫动脉的超选择性栓塞治疗和中期随访)。J Vasc Interv Radiol (血管与介入放射学杂志), 2001 年; 12(1):39-44.
- Ware J, Kosinski M, Keller S, SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales (SF-12：如何为 SF-12 生理和心理健康总结量表进行评分)。第 3 版。Lincoln, RI (美国罗德岛州林肯镇)：Quality Metric (质量度量)；1998 年。

所有适应症

- Bendszus M, Klein R, Burger R 等：Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas (三丙烯酸明胶微球与聚乙烯醇颗粒在脑膜瘤术前栓塞治疗中的疗效比较)。AJNR (美国神经放射学杂志), 21(2):255-61, 2000 年 2 月。
- Deveikis JP: Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations: materials and techniques (颅内动静脉畸形的血管内治疗：材料和技术)。Neuroimaging Clin of N Am (北美神经影像学临床), 8(2):401-424, 1998 年。
- Frizzel RT, Fisher WS : Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: A review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period (与脑动静脉畸形的栓塞治疗相关的治愈率、发病率和死亡率：对 32 个系列中 1246 名患者进行的为期 35 年的审核)。Neurosurg (神经外科学), 37(6):1031-1040, 1995 年 12 月。
- Gomes A : Embolization therapy of congenital arteriovenous malformations: Use of alternative approaches (先天性动静脉畸形的栓塞治疗：替代方法的使用)。Radiology (放射学), 190:191-8, 1994 年 1 月。
- Terada, T; Kinoshita, Y; Yokote, H; Tsumura, M; Itakura, T; Komai, N; Nakamura, Y; Tanaka, S; Kuriyama, T: Preoperative embolization of meningiomas fed by ophthalmic branch arteries (由眼分支动脉供血的脑膜瘤的术前栓塞治疗)。Surg Neurol (神经外科), 45:161-6, 1996 年。

符号说明：

图形符号	说明
	制造商
	失效日期
	批号
	目录编号
	不得二次灭菌
	如包装破损切勿使用
	避光
	保持干燥
	不得二次使用
	警告
	无热原
	经蒸汽灭菌
	温度下限

对于与使用Embosphere微球相关的所有严重或威胁生命的不良事件甚至死

亡，应该根据MedWatch计划向美国食品和药品管理局报告，还要向器械生产商报告。关于用于报告不良事件的MedWatch计划和表格的信息，可以通过访问[www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053074.htm](http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053074.htm) 或者拨打免费电话888-463-6332来获得。可以通过拨打免费电话800-394-0295向Merit Medical, Inc.提交报告。

储存条件：室温，通风，干燥，避光；

运输条件：运输过程中，避免接触高温潮湿；

该产品不得冷冻

生产日期和失效日期：见产品标签

有效期：3年。

注册证编号：国械注进20173776165

产品技术要求编号：国械注进20173776165

中国境内代理人及售后服务单位名称：麦瑞通医疗器械（北京）有限公司

中国境内代理人及售后服务单位住所：北京市朝阳区东大桥路9号楼2单元801室内B01、B02及B03单元。

中国境内代理人及售后服务单位电话：010-85610788

中国境内代理人及售后服务单位传真：010-85616981

注册人及生产企业名称：Biosphere Medical SA 百奥斯菲医疗器械有限公司

注册人及生产企业住所：Parc des Nations, Paris Nord 2, 383 rue de la Belle Etoile-95700 Roissy en France-FRANCE

生产地址：Parc des Nations, Paris Nord 2, 383 rue de la Belle Etoile-95700 Roissy en France-FRANCE

注册人及生产企业联系方式：33 (0) 1 4817 2525

说明书编制或修订日期：2021年7月

产品名称：栓塞微粒球

型号、规格

型号	规格	型号	规格	型号	规格
S210GH	1ml	S410GH	1ml	S610GH	1ml
S810GH	1ml	S1010GH	1ml	S120GH	2ml
S220GH	2ml	S420GH	2ml	S620GH	2ml
S820GH	2ml	S1020GH	2ml		

结构及组成：栓塞微粒球是由丙烯酸聚合物及猪凝胶制成，保存在生理盐水中。微粒球直径范围为40-1200  $\mu\text{m}$ ，根据微粒球尺寸和装量的不同分为不同规格。蒸汽灭菌，注射器包装，一次性使用。货架有效期3年。





**Biosphere Medical, S.A.**

Parc des Nations - Paris Nord 2  
383 rue de la Belle Etoile  
95700 Roissy en France  
France

Manufactured for:

**Merit Medical Systems, Inc.**

1600 West Merit Parkway, South Jordan,  
Utah 84095 U.S.A. 1-801-253-1600  
U.S.A. Customer Service 1-800-356-3748  
[www.merit.com](http://www.merit.com)