



Instructions for Use for gammaCore Sapphire™ (non-invasive vagus nerve stimulator)

1. INTENDED USE AND PRODUCT DESCRIPTION	2
2. WHAT SHOULD I EXPECT?	3
3. COMMON SIDE EFFECTS ASSOCIATED WITH gammaCore Sapphire.....	5
4. WILL I STILL NEED TO TAKE MEDICATIONS?	5
5. WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	5
6. POTENTIAL RISKS AND COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH VAGUS NERVE STIMULATION ..	8
7. DISPLAY SYMBOLS	9
8. DEVICE STATUS INDICATORS	10
9. RELOADING INSTRUCTIONS.....	13
10. CHARGING INSTRUCTIONS.....	14
11. FUNCTIONS.....	15
12. HOW TO USE gammaCore Sapphire.....	16
13. CLEANING.....	22
14. PRODUCT HANDLING.....	22
15. TROUBLESHOOTING.....	23
16. PRODUCT DISPOSAL	23
17. SYMBOLS AND NOMENCLATURE DESCRIPTION	24
18. ORDERING INFORMATION	25
19. PRODUCT ORDERS AND RETURNS.....	25
ADDITIONAL INFORMATION FOR HEALTHCARE PROVIDERS	26
20. PRODUCT DESCRIPTION.....	27
21. WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	28
22. CLINICAL STUDIES	31
23. ELECTRICAL CLASSIFICATION	53
24. ELECTROMAGNETIC COMPATIBILITY GUIDANCE.....	53
25. CONTACT INFORMATION	57

Caution: Healthcare provider authorisation required.

1. INTENDED USE AND PRODUCT DESCRIPTION

gammaCore Sapphire™ (non-invasive vagus nerve stimulator) is intended to provide non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) on the side of the neck. gammaCore is indicated for the treatment and/ or prevention of primary headache (migraine, cluster headache, and hemicrania continua) and medication overuse headache in adults.

gammaCore provides a mild electrical stimulation to the vagus nerve, which runs through the neck and carries information to the central nervous system. Each stimulation with gammaCore lasts 2 minutes. The patient controls the intensity level.

gammaCore delivers up to 30 stimulations in a 24-hour period, starting when the device is turned on and intensity level is initially increased above 3. Once the maximum daily number of treatments has been reached, the device will not deliver any more treatments until the following 24-hour period. The number of remaining stimulations available in a 24-hour period is indicated on the display (refer to Section 8). gammaCore is rechargeable and includes a charging station to charge the device. A gammaCore Refill Card™ is used to load the device with days of therapy based on a healthcare provider's (HCP) prescription.

gammaCore is supplied non-sterile.



Device Feature	Description / Use
Stimulation Surfaces	Points of contact with patient's skin
Display	Indicates device status (refer to Section 7)
Power Button	Turns power ON/OFF
Control Button	increases/decreases stimulation intensity
Cap	Covers and protects the stimulation surfaces
Refill Card	Loads device with therapy
Charging Case (Case with Power Cord)	Charges the device (refer to Section 10)

Available by healthcare provider authorisation only.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

2. WHAT SHOULD I EXPECT?

People respond differently to nVNS.

Preventive Treatment of Cluster Headache

For the preventive treatment of cluster headache, and unless otherwise directed by your HCP, two self-administered treatments consisting of three consecutive 2-minute stimulations should be applied daily.

The first daily treatment should be applied within 1 hour of waking. The second daily treatment should be applied at least 7-10 hours after the first daily treatment. Stimulations may be applied to either side of the neck.

For the preventive treatment of cluster headache: one treatment is defined as three consecutive 2-minute stimulations.

If the treatment does not provide relief, you should continue taking your usual medications and seek medical attention, if necessary.

Acute Treatment of Cluster Headache

For the acute treatment of cluster headache, and unless otherwise directed by your healthcare provider, each self-administered treatment should consist of three 2-minute stimulations applied consecutively at the onset of cluster headache pain or symptoms.

If the cluster headache attack is not aborted, you may administer an additional treatment, consisting of three consecutive 2-minute stimulations, 3 minutes after the first treatment.

For cluster headache: one treatment is defined as three consecutive 2-minute stimulations lasting 2 minutes.

If the treatment does not provide relief, you should continue taking your usual medications and seek medical attention, if necessary.

Stimulations may be applied to either side of the neck.

Preventive Treatment of Migraine

For the preventive treatment of cluster headache, and unless otherwise directed by your HCP, three self-administered treatments consisting of two consecutive 2-minute stimulations should be applied daily.

The first daily treatment should be applied within 1 hour of waking. The second daily treatment should be applied mid-day. The third daily treatment should be applied in the evening. Stimulations may be applied to either side of the neck.

For the preventive treatment of migraine headache: one treatment is defined as two consecutive 2-minute stimulations.

If the treatment does not provide relief, you should continue taking your usual medications and seek medical attention, if necessary.

Acute Treatment of Migraine

For the acute treatment of migraine, and unless otherwise directed by your HCP, each self-administered treatment should consist of two 2-minute stimulations applied at the onset of pain or symptoms. Stimulations may be applied to either side of the neck.

If the pain has not decreased 20 minutes after the start of your first treatment, you may administer an additional treatment consisting of two 2-minute stimulations.

If you are not pain-free 2 hours after the start of your first treatment, you may administer a third treatment consisting of two 2-minute stimulations.

For migraine headache: one treatment is defined as two consecutive 2-minute stimulations.

If the treatment does not provide relief, you should continue taking your usual medications and seek medical attention, if necessary.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

3. COMMON SIDE EFFECTS ASSOCIATED WITH gammaCore

The most common side effects (reported in more than 1% of patients who participated in gammaCore studies) include:



- Application site discomfort
- Application site irritation/redness
- Local pain, face/head/neck area (including toothache)
- Muscle twitching and/or contractions, face/head/neck area (including facial droop and/or lip pull)
- Headache/migraine
- Dizziness
- Tingling, pricking, or a feeling of “pins and needles” on the skin where the device is applied (paresthesia/dysesthesia)

These side effects typically resolve immediately after the stimulation is complete.

4. WILL I STILL NEED TO TAKE MEDICATIONS?

You and your HCP should discuss your ongoing treatment routine, including the use of any additional therapies and/or medications. It is important to always follow your HCP’s recommendations about your medications.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

	Warnings indicate instructions, which, if not followed, may result in serious injury or death to the device user or to the patient.
	Precautions indicate instructions, which, if not followed, may result in damage to the equipment or degradation in the quality of treatment.



Warnings

- The long-term effects of the chronic use of gammaCore (nVNS) have not been evaluated.
- Safety and efficacy of gammaCore have not been evaluated in the following patients, and therefore is NOT indicated for:
 - o Patients with an active implantable medical device, such as a pacemaker, hearing aid implant, or any implanted electronic device
 - o Patients diagnosed with narrowing of the arteries (carotid atherosclerosis)
 - o Patients who have had surgery to cut the vagus nerve (vagusotomy)
 - o Pediatric patients
 - o Pregnant women
 - o Patients with active cancer or cancer in remission
 - o Patients with clinically significant hypertension, hypotension, bradycardia, or tachycardia
 - o Patients with an abnormal cervical anatomy
 - o Patients with a history of brain tumor
 - o Patients with aneurysms
 - o Patients with “bleed or head trauma”
 - o Patients with a history of baseline cardiac disease or atherosclerotic cardiovascular disease, including congestive heart failure, known severe coronary artery disease or recent myocardial infarction (within 5 years)
 - o Patients with a history of a prolonged QT interval or arrhythmia
 - o Patients with a history of an abnormal baseline ECG (eg, second- or third-degree heart block, atrial fibrillation, atrial flutter, recent history of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, or clinically significant premature ventricular contraction)
 - o Patients with uncontrolled hypertension
 - o Patients with a history of seizures
- **Do not use gammaCore:**
 - o While driving, operating machinery, or during any activity that may put you at risk of injury
 - o If you have a metallic device, such as a stent, bone plate, or bone screw, implanted at or near your neck. You must inform your HCP of any planned surgeries that may involve implants
 - o Near microwave emitting equipment, magnetic resonance imaging, radio frequency surgical or computer-aided tomography machines
 - o In an explosive atmosphere or in the presence of flammable gas mixtures
 - o If you have an open wound, rash, infection, swelling, cut, sore, drug patch, or surgical scar(s) on your neck at the treatment location
 - o If you have wet skin, are in the water, or just stepped out of the water (eg, shower, bath, pool)
 - o If you are using another device at the same time (eg, TENS Unit, muscle stimulator) or any portable electronic device (eg, mobile phone)
- Contact your HCP if your symptoms continue or worsen.
- Treatment is intended to be given (administered) as directed by an HCP. Your HCP or electroCore Customer Service must train you in the proper use of gammaCore.



Precautions

Before Use:

- You must read the gammaCore *Instructions for Use* before using gammaCore. However, reading the *Instructions for Use* may not be enough to fully explain the safe and effective use of the device. Ask your HCP or electroCore Customer Service if you have any questions about how to use the device or require any further clarification of the *Instructions for Use*.
- Only use gammaCore as described in these *Instructions for Use*, or as otherwise directed by your HCP.
- Only use an electroCore-approved gel with gammaCore. Please contact electroCore Customer Service for an electroCore-approved gel that works with the device.
- Remove jewelry that may touch the treatment location (necklaces, earrings, etc.) before treating with gammaCore.
- Always carefully examine the device for any signs of damage or defects before use.
- Do not share your gammaCore with another person.

Do not use gammaCore if:

- The stimulation surfaces are broken or cracked.
- The casing is cracked, dented, or appears to be damaged.
- “E7” is displayed on the screen when the device is turned on. “E7” means that there is an error (refer to Section 7).
- It has passed its expiration date. The expiration date is indicated on the device packaging.

During Treatment:

Discontinue treatment if you experience:

- Light-headedness, dizziness, or chest pain
- Excessive skin irritation

If the device seems to malfunction, discontinue use, continue taking usual medications, and seek medical care as needed. When possible, contact electroCore Customer Service for assistance with your device; electroCore Customer Service cannot provide medical assistance.

Caring for Your Device:

- Turn off gammaCore when it is not being used. If the device is not turned off, the battery may become depleted, and the device may not deliver treatment when needed. If the battery becomes depleted, place in the charging station to recharge.
- Keep gammaCore away from water or other liquids, including cleaning liquids.
- Moisture may damage the device. Keep gammaCore away from items such as nebulizers and steam kettles.
- Store gammaCore in a safe location out of reach of children.
- Exposure to extreme hot or cold temperatures outside the range of 0°C to 38°C (32°F to 100°F) may cause the device to not work properly. Keep gammaCore away from things like fireplaces and heaters.
- Do not attempt to replace the device battery. If the device is not working, contact electroCore Customer Service.

- Do not open or take apart the case or attempt to repair or modify the device. There are no user-servicable parts. If the device is not working, contact electroCore Customer Service.
- Do not intentionally damage, burn, or puncture the device.
- Wireless communications equipment, such as wireless home network devices, mobile phones, cordless telephones and their base stations, and walkie-talkies, can affect this equipment. Keep gammaCore at least 3.3 m (10.8 ft) away from these items while in use.

6. POTENTIAL RISKS AND COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH VAGUS NERVE STIMULATION













The following risks and complications have been associated with other VNS devices and may potentially occur with gammaCore.

- Coughing
- Gastrointestinal discomfort
- Headache
- Hoarseness or change in voice
- Irregular heart beat (arrhythmia)
- Light-headedness/dizziness
- Metallic Taste
- Muscle twitching and/or contractions of head/neck/face
- Nausea
- Pain
- Shortness of breath (dyspnea)
- Skin irritation
- Tingling, pricking, or a feeling of “pins and needles” (paresthesia/dysesthesia)

Please refer to Section 3 for common side effects associated with gammaCore use.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.







7. DISPLAY SYMBOLS

Icon Description	Icon	Example Display	Description
Treatments Remaining			6 treatments remaining within a 24-hour period
Intensity Level			Intensity level is at 23
Days Remaining			30 days remaining until device will not deliver stimulations
Intensity Level at Last Use			Last delivered intensity level was 23
Battery			Battery is charging
Reload			Refill card is being read








Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

8. DEVICE STATUS INDICATORS



gammaCore has a visual indicator (display) and an auditory signal (beep) to indicate device status.

Status	Display	Sound	User Action
Start Up / Ready for Use	<p>Days Remaining Stimulations Remaining</p> 	1 short beep after power ON	Follow “How to Use” Instructions (refer to Section 12)
Device in Use	<p>Intensity Level (min 1 – max 40)</p> 	Short beep each time intensity is increased/ decreased	Follow “How to Use” Instructions (refer to Section 12)
Stimulation Complete	<p>1. Number of Days Remaining</p>  <p>2. Number of Stimulations Remaining in a 24-Hour Period</p>  <p>3. Last Intensity Level Used</p> 	2 short beeps	NONE: Device turns off automatically
Error		Repeated long beeps	Device turns off automatically after 10 seconds Restart device (Turn off and on again)*

*If error is not resolved, contact electroCore Customer Service.

Status	Display	Sound	User Action
No Stimulations Remaining		Repeated long beeps	Device turns off automatically Maximum number of treatments reached within 24 hours. Wait until next 24-hour period
Expired/No Days Left		Repeated long beeps	Device turns off automatically Reload with refill card*
Low Battery		Repeated long beeps	Place in charging station
Dead Battery	None	None	Place in charging station
Charging	Battery Charge Indicator Bars Flash and Increase 	None	Allow device to fully charge
Charging Complete		None	Remove device from charging station Device is ready to use
Device Not Fully Seated in Charging Station		None	Ensure device is fully seated in charging station
Charging Error		Repeated long beeps	Remove device from charging station and place back in* Unplug charging base power adapter from the outlet and plug in again*

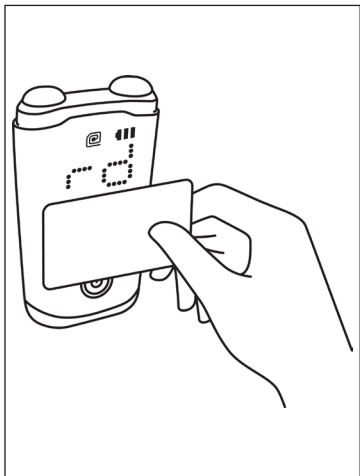
*If error is not resolved, contact electroCore Customer Service.

Status	Display	Sound	User Action
Reloading Error		None	<p>Restart device (turn off and on again)*</p> <p>If error is not resolved, contact electroCore Customer Service*</p>
Card Error		None	<p>Wait 24 hours and restart device (turn off and on again)*</p>

*If error is not resolved, contact electroCore Customer Service.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

9. RELOADING INSTRUCTIONS



1. Turn gammaCore on by pressing the power button. Have your refill card ready.
2. Once the device is turned on, immediately place the refill card across the device so you can see the display (as shown in the diagram).
3. gammaCore will display “rd” and the refill icon when gammaCore is reading the refill card.
4. gammaCore will **beep twice** when the device has been loaded with days. The device is now ready to be used for treatment.

NOTE: If “bd” is displayed, an error has occurred during the reloading process. Turn device off and try again.

NOTE: If 5 consecutive reload errors occur, “Ec” will be displayed. Wait 24 hours and retry, or contact electroCore Customer Service.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

10. CHARGING INSTRUCTIONS

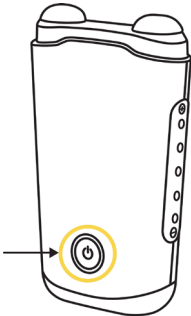
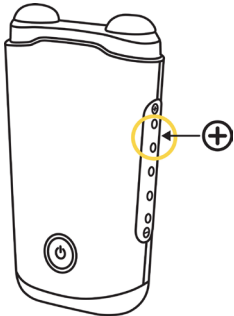
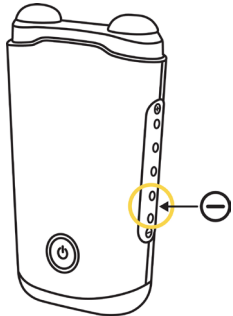


1. Plug the power cord of the KEEP STATION into a power outlet. Only use the provided power cord with the charging case.
2. With the power button facing up, place the device into the charging case. The device should fit into the charging case with ease. Do not force the device into the charging case.
3. The device display will show “Ch” with the battery charge indicator bars flashing and increasing.
4. When the device is finished charging, the display will show “dn”. The device is ready to be used for treatment.
5. If “Un” is displayed on the device, remove the device and place in charging case again.
6. If “Er” is displayed on the device, unplug the power cord from the outlet and plug in again. If “Er” remains on the device’s display, please contact electroCore Customer Service.

NOTE: Charge your device before first use. Allow 6 to 7 hours for a full charge. High temperatures may increase the charging time. If the device has no charge, it takes only a few minutes to charge an additional two to three treatments. Monitor battery life and charge as needed to maintain adequate number of treatments on device (refer to Section 8 for feedback on device and treatment status).

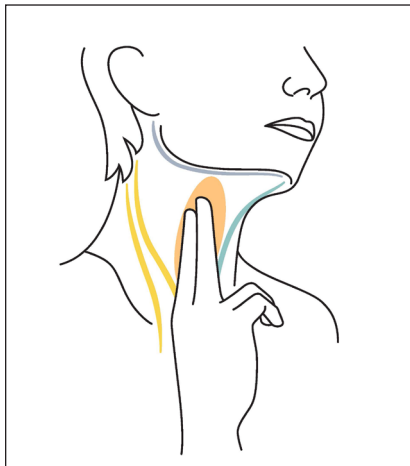
Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

11. FUNCTIONS

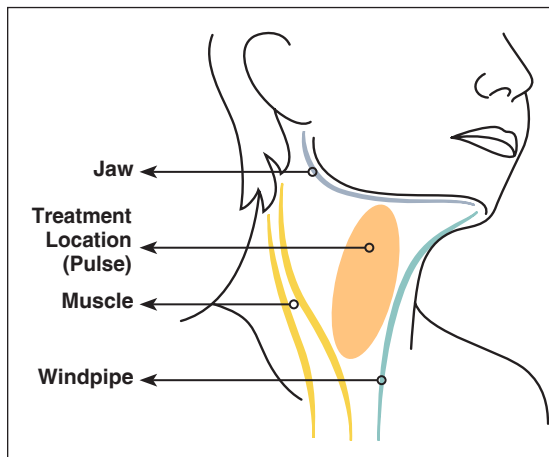
Power Button	Increase Intensity	Decrease Intensity
 A line drawing of a handheld device. A yellow circle highlights the power button, which is a circle with a vertical line through it. An arrow points from the left towards the button.	 A line drawing of the same handheld device. A yellow circle highlights the upper area of the control button, which is a vertical strip of buttons on the right side. An arrow points from the right towards the button, with a plus sign (+) next to it.	 A line drawing of the same handheld device. A yellow circle highlights the lower area of the control button. An arrow points from the right towards the button, with a minus sign (-) next to it.
Press the power button to turn device ON	Press the upper area of the control button	Press the lower area of the control button
Hold the power button to turn the device OFF		

12. HOW TO USE gammaCore Sapphire™

Set Up



1. Remove any jewelry that may touch the treatment location.
2. Find a comfortable sitting position. (A place where you can see your neck in a mirror would be helpful.)
3. Locate the treatment location by finding the pulse on the side of the neck. The vagus nerve is in the same area. Make sure the treatment location is clean and dry.

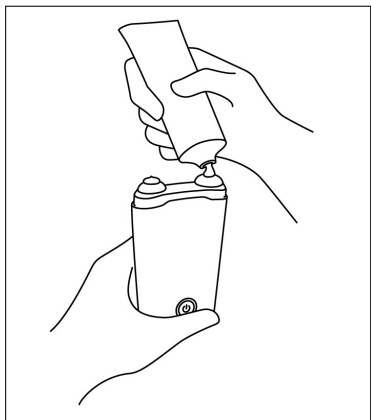


The stimulation surfaces of the device will line up with the following landmarks:

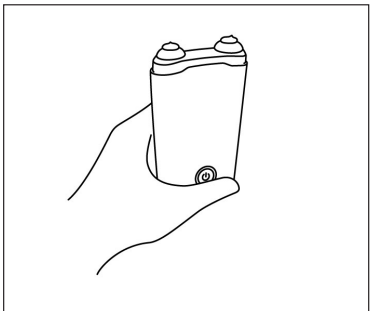
- Over the pulse (orange); this is the treatment location
- In front of the large muscle at the side of the neck (yellow)
- Just below the lower jaw (grey)
- Lined up next to the windpipe (green)



4. Remove the cap.



5. Apply a small (pea-sized) amount of the gel to both of the stimulation surfaces. Not applying the gel as described may cause the stimulation to be uncomfortable or less effective.



CAUTION: Only use an electroCore-approved gel with gammaCore. Please contact electroCore Customer Service for an electroCore-approved gel that works with the device (refer to Section 25).



6. Turn gammaCore on by pressing the power button. When the device is ready for use, the device will beep once. The number of stimulations available for that 24-hour period and days remaining will be displayed.
7. Position the device on the side of the neck over the treatment location. Use mild to moderate pressure so the device makes good contact with the skin; however, do not apply excessive pressure to the neck.
8. Increase the intensity level by repeatedly pressing the top area of the control button to the maximum level you can tolerate. The device will beep every time the control button is pushed, and the display will indicate a numerical value between 1 and 40, which signifies the intensity level. You will likely feel muscle contractions at the treatment location. These are normal and should stop after the stimulation is complete. The appropriate intensity level is different for every person.

NOTE: Neck muscle contractions during the stimulation that are not painful are normal and not a reason to stop the stimulation. If muscle contractions are too strong or uncomfortable, try:

- a. Removing gammaCore from the neck
- b. Lowering the intensity level by pressing the bottom area of the control button
- c. Repositioning gammaCore on the neck over the pulse and slowly increasing the intensity level again by pressing the top area of the control button

If the stimulation is still intolerable, turn the device off by pressing and holding the power button and discontinue the stimulation.

CAUTION: Do not turn gammaCore on again until preparing for the next treatment. The device has a limited number of stimulations it can deliver.

9. Delivering treatment

a. Preventive treatment of cluster headache

Two self-administered treatments consisting of three consecutive 2-minute stimulations should be applied daily.

The first daily treatment should be applied within 1 hour of waking. The second daily treatment should be applied at least 7-10 hours after the first daily treatment.

Stimulations may be applied to either side of the neck. Please see Figure 1 at the end of this section for an example of the preventive treatment of cluster headache.

b. Acute treatment of cluster headache

Each self-administered treatment should consist of three 2-minute stimulations applied consecutively at the onset of cluster headache pain or symptoms.

If the cluster headache attack is not aborted, you may stimulate with an additional three 2-minute stimulations, 3 minutes after the first treatment.

Stimulations may be applied to either side of the neck. Please see Figure 2 at the end of this section for an example of the treatment of one attack.



c. Preventive treatment of migraine

Three self-administered treatments consisting of two consecutive 2-minute stimulations should be applied daily.

The first daily treatment should be applied within 1 hour of waking. The second daily treatment should be applied mid-day. The third daily treatment should be applied in the evening.

Stimulations may be applied to either side of the neck. Please see Figure 3 at the end of this section for an example of the preventive treatment of migraine.

d. Acute treatment of migraine

Each self-administered treatment should consist of two consecutive 2-minute stimulations at the onset of pain. Stimulations may be applied to either side of the neck.

If the pain has not decreased 20 minutes after the start of the first treatment, you may administer an additional treatment consisting of two consecutive 2-minute stimulations.

If you are not pain free 2 hours after the start of the first treatment, you may administer a third treatment consisting of two consecutive 2-minute stimulations.

Please see Figure 4 at the end of this section for an example of the acute treatment of one migraine.

NOTE: The length of each stimulation, 2 minutes, provides a sufficient amount of time for correct positioning of gammaCore and for setting the appropriate intensity level.

NOTE: Make sure that both stimulation surfaces are in contact with the skin during the stimulation. Checking in a mirror may help until you become familiar with the device and its correct positioning.

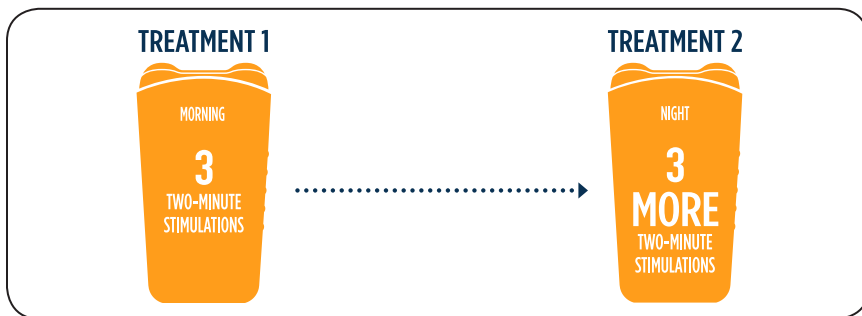
10. After each stimulation, remove the device. After completing the stimulation, the device will display the number of stimulations and days remaining and the last intensity level before automatically turning off.

NOTE: A stimulation stops automatically after 2 minutes. The device will make 2 short beeps and automatically stop stimulation.

NOTE: The days and stimulations remaining can be viewed by turning the device on. However, do not turn the intensity level higher than three (3) until preparing for a stimulation. The device counts each time the intensity level is higher than three (3) as a stimulation. The device has a limited number of stimulations it can deliver in a 24-hour period.

11. Clean the device by wiping the leftover gel off the stimulation surfaces with a soft dry cloth (refer to Section 13).
12. Clean the excess gel off your neck with a cloth or tissue. The gel is not intended to be left on the skin and may cause skin irritation for some people.
13. Put the cap back on the device after use.

Figure 1. Preventive Treatment of Cluster Headache*



*The first treatment consists of three consecutive 2-minute stimulations applied to either side of the neck within 1 hour of waking. A second treatment of three consecutive 2-minute stimulations should be applied at least 7-10 hours after the first daily treatment.

Figure 2. Acute Treatment of Cluster Headache*



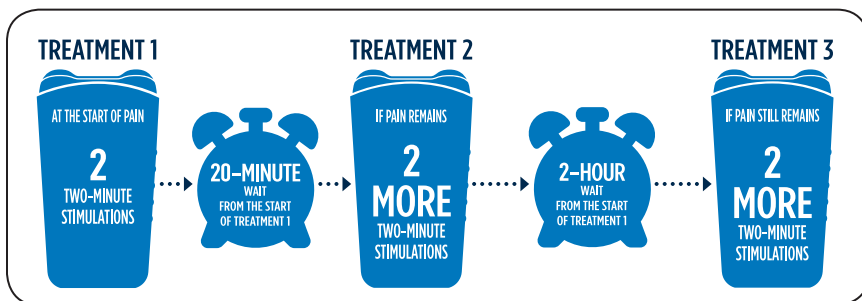
*The first treatment consists of three consecutive 2-minute stimulations applied to either side of the neck at the onset of cluster headache pain or symptoms. If pain is still present 3 minutes after the first treatment, a second treatment of three consecutive 2-minute stimulations may be applied. You may treat up to 4 attacks per day; however, do not exceed 24 stimulations per day.

Figure 3. Preventive Treatment of Migraine*



*The first treatment consists of two consecutive 2-minute stimulations applied to either side of the neck within 1 hour of waking. A second treatment of three consecutive 2-minute stimulations should be applied mid-day. A third treatment of three consecutive 2-minute stimulations should be applied in the evening.

Figure 4. Acute Treatment of Migraine*



*The first treatment consists of two consecutive 2-minute stimulations applied to either side of the neck at the onset of pain or symptoms. If the pain has not decreased 20 minutes after the start of your first treatment, you may administer an additional treatment consisting of two consecutive 2-minute stimulations. If you are not pain-free 2 hours after the start of your first treatment, you may administer a third treatment consisting of two consecutive 2-minute stimulations.

13. CLEANING

- Clean the device after each use by gently wiping the case and the stimulation surfaces with a soft, dry cloth to remove leftover gel.
- Put the caps back on the device after use to protect the stimulation surfaces from dirt, debris, or damage.



PRECAUTIONS:

- Do not submerge the device in water; it is not water resistant.
- Do not use soap, hand sanitizer, detergents, or other cleansers when cleaning the device.

14. PRODUCT HANDLING

Operating Conditions – gammaCore Sapphire™

- Range: 0°C to 38°C (32°F to 100°F)
- Humidity: 10% to 90%
- Barometric Pressure: 80 to 101 kPa
- Altitude: Use below 2000 m
- Maximum Output: 30V (peak), 60mA (peak)
- Load Impedance: 450 to 550 Ohms
- gammaCore produces an electrical signal consisting of five 5,000-Hz pulses, repeating at a rate of 25 Hz. The waveform of the gammaCore pulse is approximately a sine wave.

Operating Conditions – Charging Station

- Range: 0°C to 38°C (32°F to 100°F)
- Humidity: 10% to 90%
- Barometric Pressure: 80 to 101 kPa
- Altitude: Use below 2000 m
- Only use the charging station indoors
- Do not place any object except gammaCore on the charging surface
- Maximum Output: 5.5V DC, 5W
- Input: 100 to 240 VAC, 50 to 60 Hz, 0.4A max

Storage/Transport Conditions

- gammaCore should be stored at room temperature away from moisture
- Range: 0°C to 38°C (32°F to 100°F)
- Humidity: 10% to 90%
- Barometric Pressure: 80 to 101 kPa
- Replace cap after each use
- Store the device in such a way (eg, drawer or shelf) that the cap remains in place and is not accidentally removed.

Service Life

- The service life of gammaCore is 3 years after the date of manufacture (refer to package label for expiration date).
- The service life of the electrode gel is 5 years.

15. TROUBLESHOOTING

gammaCore does not turn on

- gammaCore is discharged. Charge gammaCore by placing the device in the charging case (refer to Section 10).
- Restart gammaCore. Turn gammaCore off and on again.
- Contact electroCore Customer Service.

gammaCore does not charge

- If “Er” is displayed, remove gammaCore from charging case and place back in case.
- If “Un” is displayed, remove gammaCore and place back in charging case. If “Un” continues to be displayed, move device around in the charging case.
- Ensure the charging cord is plugged into a live power outlet.
- Ensure charging cord is plugged into the charging case.

gammaCore has no stimulations left/days left

- Reload gammaCore with a gammaCore Refill Card. If necessary, contact electroCore Customer Service to order a refill card.

16. PRODUCT DISPOSAL























Regulations require that disposal of electrical and electronic equipment, including used and unused medical devices, is handled in a controlled manner. A product that may be contaminated after use or that may contain chemicals or elements that may present hazards to people or the environment must be disposed of in accordance with the applicable government regulations. Contact electroCore Customer Service if you have questions about the appropriate disposal of this device.

NOTE: gammaCore contains a lithium battery that cannot be removed by the user.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

17. SYMBOLS AND NOMENCLATURE DESCRIPTION

	Expiration date		Follow operating instructions
	Lot number		Manufacturer
	Catalog number / Reference number	IP22	Protection from solid foreign objects ≥ 12.5 mm and ingress of water at 15°
	Electric shock hazard		Type BF applied part
	Serial number		Storage temperature
	Non-sterile	xyyyGzzzz (package label)	Date of manufacture on package label, where: yy is the year of manufacture, eg, 2518G1001 indicates the year of manufacture is 2018
	WARNING Failure to follow instructions may result in serious injury or death to the patient or user		Non-ionizing electromagnetic radiation
	PRECAUTION Failure to follow instructions may result in damage to the equipment or degradation in the quality of treatment		Atmospheric pressure range
	Refer to instruction manual		Relative humidity range
	Information or additional information available		MR unsafe
	Separate collection for waste of electrical and electronic equipment		Authorized representative

18. ORDERING INFORMATION

Authorization by your HCP is required.

Catalog Number	Description
10016-10302	gammaCore Sapphire, 31-Day Starter Kit
10016-10303	gammaCore Sapphire, 93-Day Starter Kit
10016-13131	gammaCore Sapphire, 31-day Refill Kit
10016-13193	gammaCore Sapphire, 93-day Refill Kit
40000-00103	gammaCore Conductive Gel

19. PRODUCT ORDERS AND RETURNS

To learn more about ordering gammaCore, call electroCore Customer Service.

Requests to return a device, including a non-working device, should be made to electroCore Customer Service.

Refer to Section 25 for electroCore Customer Service Contact Information.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

ADDITIONAL INFORMATION FOR HEALTHCARE PROVIDERS

20. PRODUCT DESCRIPTION

gammaCore Sapphire™ (non-invasive vagus nerve stimulator) is a multi-use, hand-held, rechargeable, portable device consisting of a rechargeable battery, signal-generating and -amplifying electronics, and a control button for the patient to control the signal amplitude. The device provides visible (display) and audible (beep) feedback on the device and stimulation status. A pair of stainless steel surfaces, which are the skin contact surfaces (“stimulation surfaces”), allow the delivery of a proprietary electrical signal. The patient applies electroCore-approved gel to the stimulation surfaces to maintain an uninterrupted conductive path from the stimulation surfaces to the skin on the neck. Tubes of electroCore-approved gel are provided with each gammaCore starter kit and refill kit for this purpose. The stimulation surfaces are capped when not in use.



gammaCore produces a low-voltage electric signal consisting of five 5000-Hz pulses that are repeated at a rate of 25 Hz. The waveform of the gammaCore pulse is approximately a sine wave with a peak voltage limited to 24 Volts when placed on the skin and a maximum output current of 60mA.

The signal is transmitted through the skin of the neck to the vagus nerve. gammaCore allows for the patient to appropriately position and adjust the stimulation intensity level as instructed by their HCP. Each stimulation is designed to be applied for 2 minutes, after which the device automatically stops delivering the stimulation. Each device allows for multiple treatments (refer to Section 12).

gammaCore delivers up to 30 stimulations within a 24-hour period (refer to Section 12). Once the maximum daily number of treatments has been reached, the device will not deliver any more stimulations until the following 24-hour period. A charging station is included to charge gammaCore.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

21. WARNINGS AND PRECAUTIONS

	Warnings indicate instructions, which, if not followed, may result in serious injury or death to the device user or to the patient.
	Precautions indicate instructions, which, if not followed, may result in damage to the equipment or degradation in the quality of treatment.



Warnings

- The long-term effects of the chronic use of gammaCore (nVNS) have not been evaluated.
- Safety and efficacy of gammaCore have not been evaluated in the following patients, and therefore is NOT indicated for:
 - o Patients with an active implantable medical device, such as a pacemaker, hearing aid implant, or any implanted electronic device
 - o Patients diagnosed with narrowing of the arteries (carotid atherosclerosis)
 - o Patients who have had surgery to cut the vagus nerve (vagusotomy)
 - o Pediatric patients
 - o Pregnant women
 - o Patients with active cancer or cancer in remission
 - o Patients with clinically significant hypertension, hypotension, bradycardia, or tachycardia
 - o Patients with an abnormal cervical anatomy
 - o Patients with a history of brain tumor
 - o Patients with aneurysms
 - o Patients with “bleed or head trauma”
 - o Patients with a history of baseline cardiac disease or atherosclerotic cardiovascular disease, including congestive heart failure, known severe coronary artery disease, or recent myocardial infarction (within 5 years)
 - o Patients with a history of a prolonged QT interval or arrhythmia
 - o Patients with a history of an abnormal baseline ECG (eg, second- and third-degree heart block, atrial fibrillation, atrial flutter, recent history of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, or clinically significant premature ventricular contraction)
 - o Patients with uncontrolled hypertension
 - o Patients with a history of seizures
- **Patients should not use gammaCore:**
 - o While driving, operating machinery, or during any activity that may put them at risk of injury
 - o If they have a metallic device, such as a stent, bone plate, or bone screw, implanted at or near their neck. They must inform their HCP of any planned surgeries that may involve implants

- o Near microwave emitting equipment, magnetic resonance imaging, radio frequency surgical, or computer-aided tomography machines
- o In an explosive atmosphere or in the presence of flammable gas mixtures
- o If they have an open wound, rash, infection, swelling, cut, sore, drug patch, or surgical scar(s) on their neck at the treatment location
- o If they have wet skin, are in the water, or just stepped out of the water (eg, shower, bath, pool)
- o If they are using another device at the same time (eg, TENS Unit, muscle stimulator) or any portable electronic device (eg, mobile phone)



Precautions

- Prior to using or prescribing gammaCore, the HCP should read and understand all instructions and labeling.
- gammaCore is not to be used outside of its intended use. Take into account all warnings and precautions.
- Clinical studies, summarized below, for the acute treatment of pain associated with episodic cluster headache with gammaCore, evaluated three consecutive 2-minute stimulations applied at the onset of cluster headache pain or symptoms. If the cluster headache attack is not aborted, an additional three consecutive 2-minute stimulations, 3 minutes after the first treatment, may be applied. Treatments may be applied to either side of the neck.
- Clinical studies, summarized below, for the acute treatment of migraine headache, evaluated two consecutive 2-minute stimulations applied within 20 minutes of the onset of migraine pain. If the migraine headache is not aborted after 15 minutes, an additional two consecutive 2-minute stimulations may be applied. If there is still pain 2 hours after the onset of the migraine headache, a third treatment of two consecutive 2-minute stimulations may be applied. The use of more than six stimulations per day for the acute treatment of migraine headache has not been evaluated.
- Clinical trials, summarized below, for the preventive treatment of cluster headache, evaluated three consecutive 2-minute stimulations applied within 1 hour of waking with an additional three 2-minute stimulations being applied 7-10 hours later applied daily.
- The HCP should train patients in the proper use of gammaCore, inform them of all potential risks and complications of treatment, and provide accompanying device labeling.
- Only use an electroCore-approved gel with gammaCore. Please contact electroCore Customer Service for an electroCore-approved gel that works with the device.
- Patients must remove jewelry that may touch the treatment location (necklaces, earrings, etc.) prior to treatment with gammaCore.
- gammaCore should not be applied across or through the head, directly on the eyes, covering the mouth, on the chest or the upper back, or over the heart.
- The HCP must inform the patient using gammaCore to notify him/her of any change in health status. The HCP must re-evaluate the patient's suitability for treatment using gammaCore based on the patient's new health information.

The HCP must brief the patient on the following items:

- **Do not use gammaCore:**

- o If the treatment location has an open wound, rash, infection, swelling, cancerous lesions, drug patch, or abnormal anatomy
- o If the device has been damaged, if the casing is cracked or appears to be damaged, or if “E7” is displayed on the screen when the device is turned on
- o If the patient’s skin is wet
- o Concurrently with other therapeutic devices (eg, TENS Unit, muscle stimulator)

- **Caring for gammaCore**

Patients should be instructed:

- o To store gammaCore in a safe location out of reach of children.
- o Not to use the device after its expiration date. The expiration date is indicated on the device packaging.
- o To turn off gammaCore when it is not being used. If the device is not turned off, the battery may become depleted and the device may not deliver treatment when needed. If the battery becomes depleted, place in the charging station to recharge.
- o To contact electroCore Customer Service if the device is not working. They should not attempt to open the case, replace the battery, or disassemble, repair or modify the device.
- o To not submerge, splash, or expose gammaCore to water or other liquids, including cleaning liquids. Moisture may damage the device.
- o That exposure to extreme hot or cold temperatures outside the range of 0°C to 38°C (32°F to 100°F) may cause the device to not work properly.
- o Not to mutilate, burn, or puncture the device.
- o That gammaCore requires special precautions regarding electromagnetic compatibility (EMC) guidance and needs to be handled according to the EMC information provided in Section 24.
- o That portable and mobile RF communications equipment can affect gammaCore (refer to Section 24).

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

22. CLINICAL STUDIES

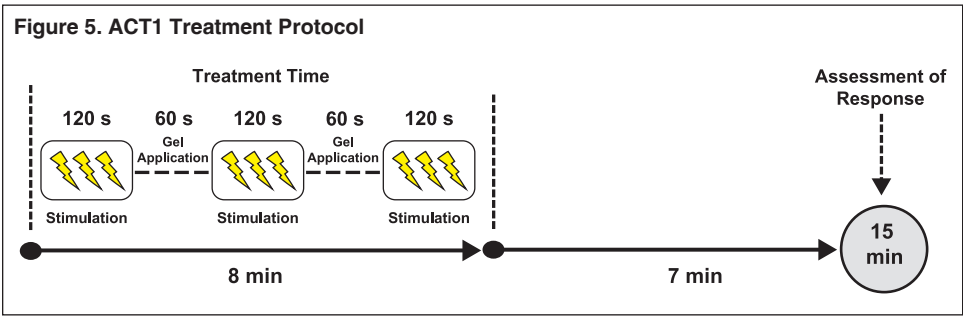
Clinical data demonstrating the safety and effectiveness of gammaCore for the acute treatment of episodic cluster headache is presented from two prospective, double-blind, sham-controlled, randomized clinical trials (ACT1 and ACT2).

Summary

In both studies, gammaCore did not provide a significant improvement over a sham (placebo) device in the total patient population, which included patients with episodic cluster headache (eCH) and chronic cluster headache (cCH). In both studies, there was a significant improvement over sham demonstrated in patients with eCH but not cCH, which affected the results in the total study population.

Study 1: gammaCore for the Acute Treatment of Episodic Cluster Headache: The ACT1 Study

In ACT1, subjects were instructed to treat their cluster headache attack at the onset of pain with three 2-minute stimulations (Figure 5).



Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Demographics

ACT1 enrolled a total of 150 patients with cluster headache. Overall, 101 of the patients had eCH and 49 had cCH. General demographics are provided in Table 1.

Table 1. ACT1 Demographics

Characteristic	By Treatment Group (N=150)		By Cohort (N=150)	
	nVNS (n=73)	Sham (n=77)	eCH Cohort (n=101)	cCH Cohort (n=49)
Age (y), mean±SD	47.1±13.5	48.6±11.7	48.4±12.5	46.8±13.0
Male, No. (%)	59 (80.8)	67 (87.0)	84 (83.2)	42 (85.7)
Race, No. (%)				
Asian	4 (5.5)	1 (1.3)	4 (4.0)	1 (2.0)
Black	5 (6.9)	7 (9.1)	9 (8.9)	3 (6.1)
White	63 (86.3)	68 (88.3)	87 (86.1)	44 (89.8)
Missing	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.0)	1 (2.0)
Duration of last CH attack (min), mean±SD	86±119	64±71	76.5±104.4	68.9±75.0
CH Type, No. (%)				
eCH	50 (68.5)	51 (66.2)	101 (100.0)	0
cCH	23 (31.5)	26 (33.8)	0	49 (100.0)
Medications Used to Manage CH, No. (%)				
Triptans	42 (57.5)	54 (70.1)	68 (67.3)	28 (57.1)
Oxygen	31 (42.5)	29 (37.7)	37 (36.6)	23 (46.9)
Mild analgesics	13 (17.8)	16 (20.8)	16 (15.8)	13 (26.5)
Narcotics	4 (5.5)	4 (5.2)	5 (5.0)	3 (6.1)
Prophylactic medications	42 (57.5)	60 (77.9)	65 (64.4)	37 (75.5)
Verapamil	11 (15.1)	20 (26.0)	25 (24.8)	6 (12.2)
Lithium	3 (4.1)	3 (3.9)	4 (4.0)	2 (4.1)
Topiramate	2 (2.7)	7 (9.1)	5 (5.0)	4 (8.2)
Corticosteroids	11 (15.1)	8 (10.4)	15 (14.9)	4 (8.2)
Other	21 (28.8)	28 (36.4)	28 (27.7)	21 (42.9)
None	4 (5.5)	2 (2.6)	5 (5.0)	1 (2.0)

Abbreviations: cCH, chronic cluster headache; CH, cluster headache; eCH, episodic cluster headache; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation; SD, standard deviation.

Efficacy

Primary End Point

The primary efficacy end point in the ACT1 Study was the percentage of patients who reported mild or no pain 15 minutes after treatment initiation with gammaCore for the first treated CH attack in the study; rescue medication use within 60 minutes was considered a treatment failure.

The results for the primary end point in the total population were 26.7% in the nVNS group and 15.1% in the sham group, which was not significant ($P=0.1$). In subgroup analyses, a significantly higher response rate was demonstrated with nVNS (34.2%) than with sham treatment (10.6%) for the eCH cohort ($P<0.01$) but not for the cCH cohort (nVNS, 13.6%; sham, 23.1%; $P=0.48$). Please see Table 2 for complete details.

Key Additional End Points

Sustained treatment response rates (defined as the proportion of subjects with mild or no pain without the use of rescue medication through 60 minutes after treatment initiation for the first CH attack) for the total and eCH cohort population were significantly higher with nVNS than with sham treatment (total: nVNS, 26.7%; sham, 12.3%; $P=0.04$; eCH: nVNS, 34.2%; sham, 10.6%; $P<0.01$). For the cCH cohort, sustained response rates were similar between groups (nVNS, 13.6%; sham, 15.4%; $P=1.0$). Pain intensities at 15 minutes after treatment for all CH attacks were not significantly different between the nVNS and sham treatment groups (total: nVNS, 2.1; sham, 2.0; $P=0.04$; eCH: nVNS, 2.0; sham, 2.0; $P=1.0$; cCH: nVNS, 2.3; sham, 1.9; $P=0.2$). Please see Table 2 for complete details.

The proportion of subjects in the eCH cohort, but not in the cCH cohort or total population, who were responders (mild or no pain) at 15 minutes for $\geq 50\%$ of the total number of treated attacks was significantly higher with nVNS than with sham treatment (total: nVNS, 26.7%; sham, 20.6%; $P=0.41$; eCH: nVNS, 34.2%; sham, 14.9%; $P=0.04$; cCH: nVNS, 13.6%; sham, 30.8%; $P=0.19$). Similarly, between-group differences favored nVNS for the change in duration of the first attack in the double-blind phase and were significant in the total population (-9.5 minutes; $P=0.03$) and eCH cohort (-14.4 minutes; $P=0.03$) but not in the cCH cohort (1.0 minute; $P=0.69$). Please see Table 2 for complete details.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Table 2. ACT1 Key End Points (mITT Population Unless Otherwise Indicated)

End Point	All Subjects		eCH Cohort		cCH Cohort	
	nVNS (n=60)	Sham (n=73)	nVNS (n=38)	Sham (n=47)	nVNS (n=22)	Sham (n=26)
Primary end point (all subjects)						
Response rate (%) ^a	26.7 (16/60)	15.1 (11/73)	34.2 (13/38)	10.6 (5/47)	13.6 (3/22)	23.1 (6/26)
95% CI	16.1, 39.7	7.8, 25.4	19.6, 51.4	3.6, 23.1	2.9, 34.9	9.0, 43.7
P-value	0.1		<0.01		0.48	
Secondary end points (all subjects)						
Sustained treatment response rate (%) ^a	26.7 (16/60)	12.3 (9/73)	34.2 (13/38)	10.6 (5/47)	13.6 (3/22)	15.4 (4/26)
95% CI	16.1, 39.7	5.8, 22.1	19.6, 51.4	3.6, 23.1	2.9, 34.9	4.3, 34.9
P-value	0.04		<0.01		1.0	
Pain level, ^b mean	2.1	2.0	2.0	2.0	2.3	1.9
95% CI	1.9, 2.3	1.8, 2.2	1.8, 2.3	1.8, 2.3	1.9, 2.6	1.6, 2.3
P-value	0.04		1.0		0.2	
Other end points						
Subjects who were responders at 15 min for ≥50% of their treated attacks in the double-blind phase (%) ^a	26.7 (16/60)	20.6 (15/73)	34.2 (13/38)	14.9 (7/47)	13.6 (3/22)	30.8 (8/26)
95% CI	16.1, 39.7	12.0, 31.6	19.6, 51.4	6.2, 28.3	2.9, 34.9	14.3, 51.8
P-value	0.41		0.04		0.19	
Change in duration of attacks from baseline to the first attack in the double-blind phase (min), ^{c,d} mean±SD	-9.5±51.8	12.8±45.5	-14.4±59.5	16.3±51.5	1.0±28.6	5.4±29.2
n (observed cases)	n=41	n=53	n=28	n=36	n=13	n=17
95% CI	-25.8, 6.9	0.2, 25.3	-37.4, 8.7	-1.1, 33.7	-16.3, 18.3	-9.7, 20.4
P-value	0.03		0.03		0.69	

Abbreviations: cCH, chronic cluster headache; CI, confidence interval; eCH, episodic cluster headache; mITT, modified intent-to-treat; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation; SD, standard deviation.

^aNo rescue medication use through 60 min after treatment initiation; P-values are from Fisher's exact test (if ≥1 cell had an expected frequency of ≤5) or the chi-square test.

^bLinear mixed-effect regression models were used to compare mean treatment group intensities to account for repeated measures per subject.

^cAttacks with duration >180 min were excluded according to **International Classification of Headache Disorders** criteria; P-values are from the *t* test.

^dChange from the last attack before randomization (based on subject recollection) to the first attack in the double-blind phase (based on objective recording).

Safety

gammaCore was found to be safe and well tolerated in this study. The majority of the adverse events were mild and transient and occurred during the time of active treatment. None of the serious adverse events were considered device related. Please see Table 3 for complete details.

Table 3. ACT1 Incidence of Adverse Events and Adverse Device Effects (All Treated Subjects)

AEs and ADEs	Double-blind Phase		Open-label Phase
	nVNS (n=73)	Sham (n=77)	nVNS (n=128)
Subjects with ≥ 1 AE, No. (%)	18 (24.7)	31 (40.3)	42 (32.8)
Subjects with ≥ 1 serious AE, No. (%)	1 (1.4) ^{a,b}	0	5 (3.9) ^{b,c}
Subjects with ≥ 1 ADE, No. (%)	11 (15.1)	24 (31.2)	18 (14.1)
ADEs Occurring in $\geq 5\%$ of Subjects in Any Treatment Group, No. (%)			
Application site reactions			
Burning/tingling/soreness/stinging	2 (2.7)	7 (9.1)	4 (3.1)
Skin irritation/redness/erythema	0	9 (11.7)	2 (1.6)
Musculoskeletal disorders			
Lip or facial drooping/pulling/twitching	8 (11.0)	0	9 (7.0)
Nervous system disorders			
Dysgeusia/metallic taste	0	7 (9.1)	2 (1.6)

Abbreviations: ADE, adverse device effect; AE, adverse event; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation.

^aSerious AE of cluster headache (2 occurrences).

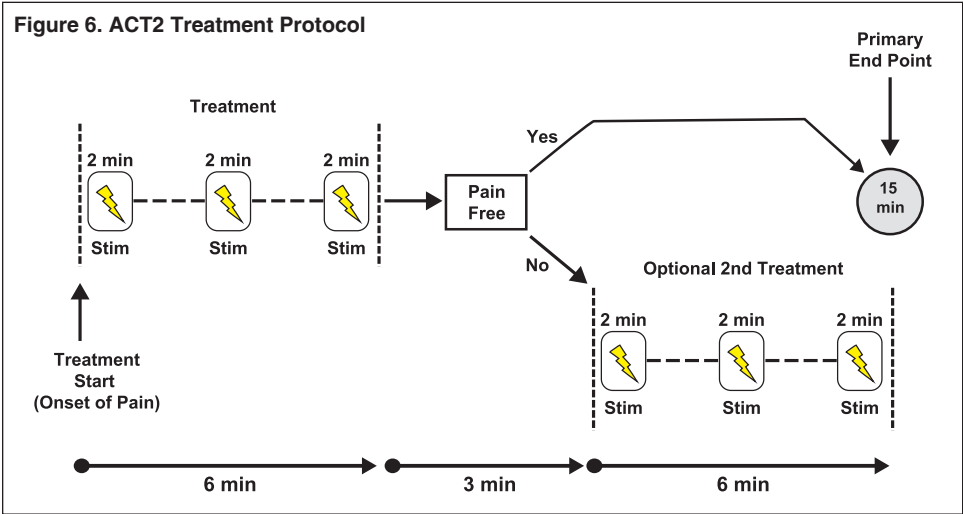
^bSerious AEs were not considered related to the study device.

^cSerious AEs included cluster headache (1 occurrence; 1 subject); cluster headache *as well as* multiple left-extremity deep vein thromboses, abdominal aortic aneurysm, pneumonia, anasarca, acute respiratory failure, and urethral trauma (1 occurrence each in the same subject); mesenteric ischemia (1 occurrence; 1 subject); herniated disk (1 occurrence; 1 subject); and ureteral calculus (1 occurrence; 1 subject).

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

**Study 2: gammaCore for the Acute Treatment of Chronic and Episodic Cluster Headache:
The ACT2 Study**

In ACT2, subjects were instructed to treat their cluster headache attack at the onset of pain with three 2-minute stimulations (Figure 6). If pain was still present at 9 minutes, the subjects had the option of treating with an additional three 2-minute stimulations.



Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Demographics

ACT2 enrolled a total of 102 patients with cluster headache. General demographics are provided in Table 4.

Table 4. ACT2 Demographic and Baseline Characteristics (Safety Population)

Characteristic	By Treatment Group (N=102)		By Cohort (N=102)	
	nVNS (n=50)	Sham (n=52)	eCH Cohort (n=30)	cCH Cohort (n=72)
Age (y), mean±SD	43.9 (10.6)	46.9 (10.6)	42.9 (12.7)	46.5 (9.6)
Male, No. (%)	35 (70.0)	38 (73.1)	22 (73.3)	51 (70.8)
Ethnic origin, No. (%)				
White	49 (98.0)	52 (100.0)	30 (100.0)	71 (98.6)
Black	0	0	0	0
Asian	1 (2.0)	0	0	1 (1.4)
Duration of CH attacks during run-in period, mean±SD, min	69.9 (68.7)	77.4 (76.9)	69.6 (83.3)	76.1 (69.0)
CH Type, No. (%)				
eCH	15 (30.0)	15 (28.8)	30 (100.0)	0
cCH	35 (70.0)	37 (71.2)	0	72 (100.0)
Medications used to manage CH, No. (%)				
Triptans	37 (74.0)	34 (65.3)	19 (63.3)	52 (72.2)
Oxygen	27 (54.0)	31 (59.6)	20 (66.7)	38 (52.8)
Mild analgesics	7 (14.0)	6 (11.5)	2 (6.7)	11 (15.3)
Narcotics	3 (6.0)	0	1 (3.3)	2 (2.8)
Verapamil	18 (36.0)	23 (44.2)	11 (36.7)	30 (41.7)
Lithium	4 (8.0)	4 (7.7)	1 (3.3)	7 (9.7)
Propranolol	1 (2.0)	0	0	1 (1.4)
Tricyclic antidepressants	2 (4.0)	1 (1.9)	1 (3.3)	2 (2.8)
Serotonin receptor antagonists	2 (4.0)	2 (3.8)	1 (3.3)	3 (4.2)
Antiepileptics	10 (20.0)	6 (11.5)	3 (10.0)	13 (18.1)
Corticosteroids	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (3.3)	2 (2.8)
Other	5 (10.0)	8 (15.4)	4 (13.3)	9 (12.5)
None	0	5 (9.6)	1 (3.3)	4 (5.6)

Abbreviations: cCH, chronic cluster headache; CH, cluster headache; eCH, episodic cluster headache; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation; SD, standard deviation.

Efficacy

The primary end point in the ACT2 Study was the percentage of total attacks that were pain-free 15 minutes after the initiation of treatment with the device with no use of rescue medication through the treatment period (30 minutes).

The results for the primary end point in the total population were 13.5% in the nVNS group and 11.5% in the sham group and were not statistically significant ($P=0.71$). In the eCH cohort, a significantly higher percentage of attacks were pain free with nVNS than with sham treatment (nVNS, 47.5%; sham 6.2%; $P<0.01$) but not for the cCH cohort where the sham group performed better but the difference was not statistically significant (nVNS, 4.8%; sham, 12.9%; $P=0.13$). Please see Table 5 for complete details.

Key Additional End Points

The proportion of each patient's attacks that responded (ie, had mild or no pain) 30 minutes after the initiation of gammaCore treatment was significantly better than the sham results in the total population but did not achieve significance in the eCH or cCH cohorts (total: nVNS, 43%; sham, 28%; $P=0.05$; eCH: nVNS, 58%; sham, 25.5%; $P=0.07$; cCH: nVNS 37%; sham 28.5%; $P=0.34$). In patients with eCH there was a significant reduction in the reported average pain intensity 15 minutes after treatment on a 5-point scale (nVNS, -1.7 ; sham, -0.6 ; $P=0.01$) that did not achieve significance in the total population or the cCH cohort (total: nVNS, -1.3 ; sham, -0.9 ; $P=0.06$; cCH: nVNS, -1.2 ; sham, -1.0 ; $P=0.52$). The percentage of patients who reported mild or no pain 30 minutes after treatment initiation for $\geq 50\%$ of their attacks was significantly higher for both the total and eCH groups, but not the cCH group (total: nVNS, 39.6%; sham, 13.6%; $P=0.01$; eCH: nVNS, 64.3%; sham, 15.4%; $P=0.01$; cCH: nVNS, 29.4%; sham, 12.9%; $P=0.11$). The percentage of subjects who reported mild or no pain at 15 minutes for their first treated attack was not significantly different for any of the observed groups. Please see Table 5 for complete details.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Table 5. ACT2 Key End Points (mITT Population Unless Otherwise Indicated)

End Point	All Subjects		eCH Cohort		cCH Cohort	
	nVNS (n=48)	Sham (n=44)	nVNS (n=14)	Sham (n=13)	nVNS (n=34)	Sham (n=31)
Primary end point (all subjects)						
Attacks that were pain free at 15 min, % (n/N) ^a	13.5 (67/495)	11.5 (46/400)	47.5 (48/101)	6.2 (5/81)	4.8 (19/394)	12.9 (41/319)
Odds ratio (95% CI)	1.22 (0.42, 3.51)		9.19 (1.77, 47.80)		0.41 (0.13, 1.30)	
<i>P</i> -value ^b	0.71		<0.01		0.13	
Secondary end points (all subjects)						
Percentage of attacks per subject that responded at 30 min, mean±SD ^a	42.7±37	27.6±33	57.5±40	25.5±37	36.6±34	28.5±31
nVNS vs sham difference, mean±SE	15.1±7.0		32.0±15.0		8.1±8.0	
<i>P</i> -value ^c	0.05		0.07		0.34	
Change in pain level at 15 min, ^a mean±SE	-1.3±0.2	-0.9±0.1	-1.7±0.4	-0.6±0.2	-1.2±0.2	-1.0±0.2
No. (observed cases)	36	31	11	8	25	23
<i>P</i> -value ^d	0.06		0.01		0.52	
Other end points (all subjects)						
Subjects who achieved responder status at 30 min for ≥50% of treated attacks, No. (%) ^a	19 (39.6)	6 (13.6)	9 (64.3)	2 (15.4)	10 (29.4)	4 (12.9)
<i>P</i> -value ^e	0.01		0.01		0.11	
Subjects who achieved responder status at 15 min for their first treated attack, No. (%) ^a	18 (37.5)	13 (29.5)	7 (50.0)	2 (15.4)	11 (32.4)	11 (55.0)
<i>P</i> -value ^f	0.35		0.06		0.79	

Abbreviations: cCH, chronic cluster headache; CI, confidence interval; eCH, episodic cluster headache; mITT, modified intent-to-treat; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation; SD, standard deviation; SE, standard error.

^aNo rescue medication use at any point after treatment initiation for the attack.

^bP-values are from generalized estimating equations model, which was adjusted for site for the total cohort and cCH subgroups but not adjusted for site in the eCH subgroup; odds ratio >1 favors nVNS.

^cP-values are from the Wilcoxon rank-sum test stratified by study site.

^dP-values were derived from 2-sided t tests.

^eP-values were determined from the chi-square or Fisher's exact test, as appropriate.

^fP-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by site.

Safety

gammaCore was found to be safe and well tolerated in this study. The majority of the adverse events were mild and transient and occurred during the time of active treatment. None of the serious adverse events were considered device related. Please see Table 6 for complete details.

Table 6. ACT2 Incidence of Adverse Events and Adverse Device Effects (All Treated Subjects)

AEs and ADEs	Double-blind Phase		Open-label Phase
	nVNS (n=50)	Sham (n=52)	nVNS (n=83)
Subjects with ≥ 1 AE, No. (%)	23 (46.0)	22 (42.3)	28 (33.7)
Subjects with ≥ 1 SAE, No. (%)	1 (2.0) ^a	1 (1.9) ^b	0
Subjects with ≥ 1 ADE, No. (%)	13 (26.0)	13 (25.0)	14 (16.9)
ADEs occurring in $\geq 5\%$ of subjects in any Treatment Group, No. (%)			
No ADEs occurred in $\geq 5\%$ of subjects in any treatment group			

Abbreviations: ADE, adverse drug effect; AE, adverse event; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation; SAE, serious adverse event.

^aOne subject in the gammaCore group reported severe lower abdominal and lower back pain. These events were not considered related to treatment and resolved without intervention.

^bOne subject in the sham group reported severe depression and anxiety. These events were not considered by the investigator to be related to the sham device. The subject discontinued from the study, and the SAEs resolved.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Summary Analysis of ACT1 and ACT2 Studies

To further define the therapeutic benefit of gammaCore for the treatment of cluster headache, the results of both studies were examined to assess the overall response to each study's primary end point. Please see Table 7 for complete details.

Table 7. ACT1 Primary End Point: Mild or Pain Free at 15 Minutes, No Rescue Medication, First Attack in Randomized Period

	nVNS n/N (%)	95% CI	Sham n/N (%)	95% CI	P-value (Chi- square or Fisher's Exact Test)
ACT1 Population					
Total	16/60 (26.7)	16.1, 39.7	11/73 (15.1)	7.8, 25.4	0.10
Episodic CH	13/38 (34.2)	19.6, 51.4	5/47 (10.6)	3.6, 23.1	<0.01
Chronic CH	3/22 (13.6)	2.9, 34.9	6/26 (23.1)	9.0, 43.7	0.48
ACT2 Population					
Total	18/48 (37.5)	23.4, 51.6	13/44 (29.5)	15.7, 43.4	0.35
Episodic CH	7/14 (50.0)	21.1, 78.9	2/13 (15.4)	0, 37.2	0.06
Chronic CH	11/34 (32.4)	16.0, 48.7	11/31 (35.5)	17.9, 53.0	0.79

Abbreviations: CH, cluster headache; CI, confidence interval; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation.

In each of the studies, nVNS showed a significant (ACT1) and/or clinically meaningful (ACT2) improvement in the eCH cohort that was not observed in the cCH cohort for the primary end point of the ACT1 study. The results of the cCH group negatively affected the results for the total study population, which were not significant.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Table 8. ACT2 Primary End Point: Number (%) of All Attacks in Randomized Period Pain Free at 15 Minutes, No Rescue Medication

	nVNS		Sham		P-value
	n/N ^a (%)	GEE Model Adjusted % (95% CI) ^b	n/N ^a (%)	GEE Model Adjusted % (95% CI) ^b	GEE Model ^b
ACT1 Population					
Total	28/259 (10.8)	11.5 (7.0, 18.4)	26/319 (8.2)	8.4 (4.9, 14.0)	0.38
Episodic CH	24/158 (15.2)	15.4 (9.5, 24.1)	13/206 (6.3)	6.1 (3.0, 12.0)	0.03
Chronic CH	4/101 (4.0)	5.3 (1.1, 22.5)	13/113 (11.5)	14.6 (6.1, 31.0)	0.25
ACT2 Population					
Total	67/495 (13.5)	15.0 (9.0, 23.8)	46/400 (11.5)	8.7 (4.2, 16.9)	0.20
Episodic CH	48/101 (47.5)	35.2 (19.1, 55.5)	5/81 (6.2)	7.4 (1.6, 28.4)	0.04
Chronic CH	19/394 (4.8)	7.4 (3.3, 15.9)	41/319 (12.9)	9.2 (4.3, 18.6)	0.69

Abbreviations: CH, cluster headache; CI, confidence interval; GEE, generalized estimating equation; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation.

^aNumber of successful responses/number of attacks.

^bGeneralized linear mixed effects regression models (SAS proc glimmix) were utilized to estimate the proportion of successful responses allowing for both subject-specific and population-averaged inference in non-normally distributed data. *P*-values for comparison between nVNS and sham are from resulting F-tests.

In both studies nVNS showed a significant and clinically meaningful improvement over the sham device in the eCH cohort but not in the cCH cohort for the primary end point of ACT2. The results of the cCH group negatively affected the results for the total study population, which were not significant.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Acute Migraine Headache Clinical Study

Clinical data demonstrating the safety and effectiveness of gammaCore for the acute treatment of migraine headache is presented from one prospective, double-blind, sham-controlled, randomized clinical trial (The PRESTO Study).

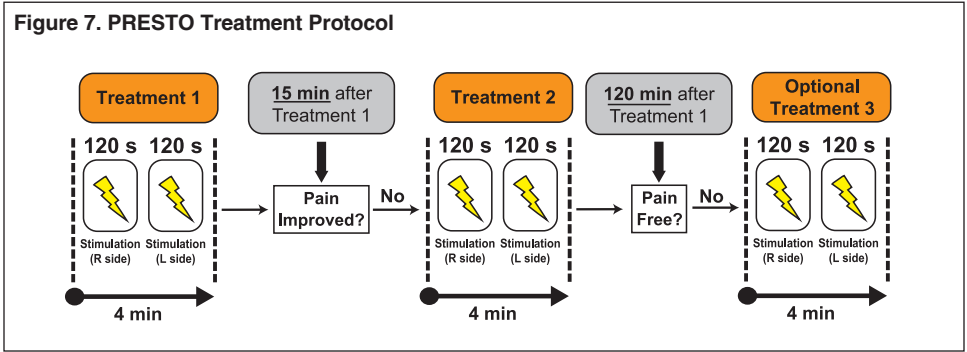
Summary

This randomized, sham-controlled trial demonstrated the safety and efficacy of gammaCore for the acute treatment of episodic migraine with or without aura. gammaCore was safe and well tolerated in this study.

gammaCore for the Acute Treatment of Migraine Headache: The PRESTO Study

In PRESTO, subjects were instructed to treat their migraine headache within 20 minutes of the onset of pain. Each self-administered treatment consisted of bilateral 2-minute stimulations to the right and left sides of the neck. If the pain had not decreased 15 minutes after initial treatment, subjects were instructed to repeat the bilateral stimulations, and if not pain-free 2 hours after initial treatment, a third set of bilateral stimulations was allowed (Figure 7).

Figure 7. PRESTO Treatment Protocol



Demographics

PRESTO enrolled a total of 243 patients with migraine. General demographics are provided in Table 9.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Demographics

PRESTO enrolled a total of 243 patients with migraine. General demographics are provided in Table 9.

Table 9. PRESTO Demographics and Subject/Attack Characteristics (ITT Population)

Characteristic	By Treatment Group (N=243)	
	nVNS (n=120)	Sham (n=123)
At Baseline		
Age (y), mean±SD	38.8 ± 11.0	39.6 ± 11.8
Age of migraine onset (y), mean±SD	29.4 ± 11.2	28.5 ± 11.5
Female, No (%)	95 (79.2)	91 (74.0)
Race, No. (%)		
Asian	0	0
Black	0	0
White	120 (100)	123 (100)
Other	0	0
Migraine Type, No. (%)		
Migraine with aura	8 (6.7)	9 (7.3)
Migraine without aura	112 (93.3)	114 (92.7)
Attacks in the last 4 weeks (No.), mean±SD	5.4 ± 1.7	5.3 ± 1.7
Headache days in the last 4 weeks (No.), mean±SD	6.3 ± 2.3	6.2 ± 2.1
Attacks per month in the last 6 months (No.), mean±SD	5.4 ± 1.5	5.4 ± 1.5
Acute migraine medication use per month (d), mean±SD	5.6 ± 1.7	5.3 ± 1.7
Preventive medication use, No. (%)	42 (35.0)	35 (28.5)
At Attack Onset^a		
Migraine attack severity (first treated attack), No. (%) ^b		
Mild	40 (33.6)	46 (38.7)
Moderate	51 (42.9)	55 (46.2)
Severe	28 (23.5)	18 (15.1)
Migraine attack severity (all treated attacks), No. (%) ^b		
Mild	113 (31.5)	105 (31.9)
Moderate	156 (43.5)	166 (50.5)
Severe	90 (25.1)	58 (17.6)

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; nVNS, non-invasive vagus nerve stimulation; SD, standard deviation.

^aSubjects with no reported severity at attack onset are excluded from this analysis.

^bFirst treated attack: nVNS, n=119; sham, n=119; all treated attacks: nVNS, n=359; sham, n=329.

Efficacy

Primary End Point

The proportion of participants who became pain-free for the first treated migraine attack approached but did not reach statistical significance at 120 minutes (nVNS, 30.4%; sham, 19.7%; $P = 0.067$; primary end point; logistic regression analysis); however, a consistent trend was observed, with significance achieved at both 30 minutes (nVNS, 12.7%; sham, 4.2%; $P = 0.012$) and 60 minutes (nVNS, 21.0%; sham, 10.0%; $P = 0.023$). A repeated-measures test examined the inconsistency between the 120-minute finding and the 30- and 60-minute findings and found that nVNS was superior to the sham through 120 minutes (odds ratio: 2.3; 95% CI: 1.2, 4.4; $P = 0.012$). Please see Table 10 for complete details.

Key Additional End Points

Results for the secondary endpoints further demonstrated the significant clinical benefits of gammaCore. The mean percentage change in pain score from baseline to 120 minutes for all attacks in the double-blind period was -34.8% in the nVNS group and -5.4% in the sham group ($P = 0.004$). Responder rates for mild or no pain at 120 minutes were significantly higher with nVNS (40.8%) than with sham (27.6%) for the first treated migraine attack ($P = 0.030$). The percentage of patients who achieved mild or no pain at 120 minutes for at least 50% of their treated attacks during the double-blind period was significantly higher with nVNS (47.6%) than with sham (32.3%) ($P = 0.026$). Statistical significance favoring gammaCore was also achieved for $\geq 50\%$ pain-free responder rates for all treated attacks (nVNS, 32.4%; sham, 18.2%; $P = 0.020$). Please see Table 10 for complete details.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Table 10. PRESTO Key Efficacy End Points (Double-blind Period; ITT Population; N = 243)

	30 Min		60 Min		120 Min	
	gammaCore	Sham	gammaCore	Sham	gammaCore	Sham
Primary endpoint (pain-free) – logistic regression ^a						
%	12.7	4.2	21.0	10.0	30.4	19.7
95% CI	7.2, 21.6	1.7, 9.6	14.1, 30.1	5.6, 17.4	22.2, 39.9	13.0, 28.6
P-value	0.012		0.023		0.067	
30, 60, and 120 minutes – repeated-measures ^{a,b}						
Odds Ratio	-		-		2.3	
95% CI	-		-		1.2, 4.4	
P-value	-		-		0.012	
Secondary endpoint (mild/no pain) ^c						
%	26.7	18.7	35.8	24.4	40.8	27.6
95% CI	19.0, 35.5	12.2, 26.7	27.3, 45.1	17.1, 33.0	32.0, 50.2	20.0, 36.4
P-value	0.138		0.052		0.030	
Mean percentage change in pain intensity ^{b,d}						
%	■18.1	■5.2	■25.4	■7.7	■34.8	■5.4
95% CI	■28.0, ■8.3	■14.8, 4.3	■36.7, ■14.1	■19.5, 4.0	■45.9, ■23.7	■21.7, 11.0
P-value	0.064		0.033		0.004	
≥50% pain-free responder rate ^{b,c,e}						
%	-	-	-	-	32.4	18.2
95% CI	-	-	-	-	23.6, 42.2	11.2, 27.2
P-value	-		-		0.020	
≥50% responder rate (mild/no pain) ^{c,e}						
%	-	-	-	-	47.6	32.3
95% CI	-	-	-	-	37.8, 57.6	23.3, 42.5
P-value	-		-		0.026	

Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat.

^aNo rescue medication use through 120 min after treatment completion for the first treated migraine attack; the repeated-measures analysis used generalized linear mixed-effects regression models, both with adjustment for the participants' baseline pain score, use of preventive therapies, and presence of aura.

^bPost-hoc analysis.

^cNo rescue medication use through 120 min after treatment completion for the first treated migraine attack. Patients with mild pain at both baseline and 30/60/120 minutes were not considered responders; P-values were derived from the Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

^dP-values were derived from two sample tests.

^eFor patients who had ≥2 treated migraine attacks.

Safety

gammaCore was found to be safe and well tolerated in the PRESTO study. The majority of the adverse events were mild and transient and occurred during the time of active treatment. None of the serious adverse events were considered device related. Please see Table 11 for complete details.

Table 11. PRESTO Incidence of Adverse Events and Adverse Device Effects (Safety Population)

AEs and ADEs		gammaCore	Sham
		n = 122	n = 126
Patients with ≥1 AE	No. (%)	22 (18.0)	23 (18.3)
Patients with ≥1 serious AE		0	0
Patients with ≥1 ADE		7 (5.7)	10 (7.9)
Patients with ≥1 AE leading to discontinuation		0	2 (1.59)
AEs Occurring in ≥2% of Patients in Any Treatment Group		n = 122	n = 126
General disorders and administration site conditions			
Application site discomfort	No. (%)	3 (2.5)	1 (0.8)
Application site erythema		0	3 (2.4)
Application site pain		0	3 (2.4)
Infections and infestations			
Influenza	No. (%)	0	3 (2.4)
Nasopharyngitis		2 (1.6)	3 (2.4)
Nervous system disorders			
Dizziness	No. (%)	0	3 (2.4)

Abbreviations: ADE, adverse device effect; AE, adverse event.
Data are No. (%) of subjects.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Preventive Treatment of Cluster Headache 76 Clinical Study

Clinical data demonstrating the safety and effectiveness of gammaCore for the preventive treatment of cluster headache are presented from one prospective, open-label, controlled, randomized clinical trial (The PREVA Study).

Summary

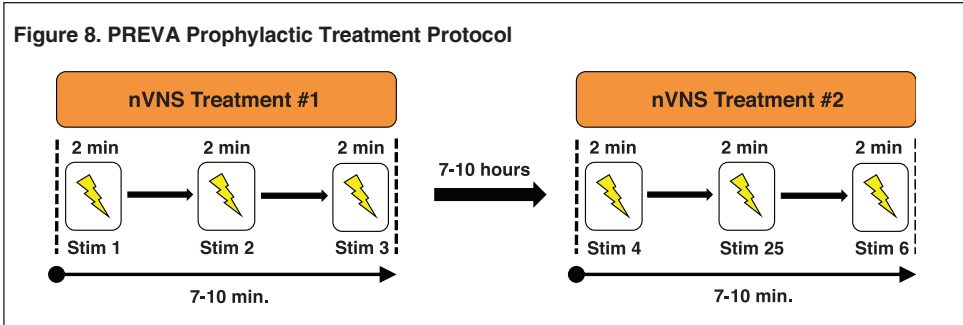
This randomized, controlled trial demonstrated the safety and efficacy of gammaCore for the preventive treatment of cluster headache. gammaCore was safe and well tolerated in this study.

gammaCore for the Preventive Treatment of Cluster Headache: The PREVA Study

Preventive Treatment of Cluster Headache

Based on the clinical trial conducted with gammaCore for the preventive treatment of cluster headache, and unless otherwise directed by an HCP, each self-administered treatment should consist of three 2-minute stimulations, on either side of the neck, as follows: first daily treatment - within 1 hour of waking; second daily treatment – at least 7-10 hours following the first daily treatment (Figure 7).

Stimulations may be applied to either side of the neck.



Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Demographics

PREVA enrolled a total of 114 patients with cluster headache. General demographics are provided in Table 12.

Table 12. Demographic and Baseline Characteristics (ITT Population)

Characteristic	gammaCore + SoC (n=48)	SoC Alone (n=49)
Age, y, mean (SD)	45.4 (11.0)	42.3 (11.0)
Sex, n (%)		
Male	34 (71)	33 (67)
Time since onset of chronic CH disorder, y, mean (SD) ^a	4.7 (3.9)	5.0 (3.7)
CH attack duration, min, mean (SD)		
With acute pharmacologic medications/oxygen ^b	27.4 (19.8)	29.3 (29.9)
Without acute pharmacologic medications/oxygen ^c	95.2 (57.7)	103.3 (66.8)
Number of CH attacks in the 4 weeks before enrollment, mean (SD) ^c	67.3 (43.6)	73.9 (115.8)
Use of prophylactic medications for CH, n (%)		
Verapamil/verapamil hydrochloride	25 (52)	26 (53)
Lithium/lithium carbonate	6 (13)	9 (18)
Topiramate	7 (15)	7 (14)
Corticosteroids	2 (4)	2 (4)
Use of pharmacologic medications/oxygen for the acute z of CH, n (%)		
Pharmacologic medications	43 (90)	44 (90)
Oxygen	32 (67)	34 (69)

Abbreviations: CH, cluster headache; SD, standard deviation; SoC, standard of care; IIT, intent-to-treat

^aData were missing for 2 subjects in the control group.

^bData were missing for 1 subject in the control group.

^cData were missing for 1 subject in the gammaCore + SoC group.

Efficacy

Primary End Point

In the ITT population (Standard of Care (SoC) plus nVNS, n=45; control, n=48), subjects receiving SoC plus nVNS during the randomized phase had a greater reduction from baseline (Δ 5.9; SE, 1.2) in the number of CH attacks per week than those receiving control (Δ 2.1; SE, 1.2), for a mean therapeutic gain of 3.9 fewer CH attacks per week (95% CI: 0.5, 7.2; P=0.02). In the site-adjusted model, the mean therapeutic gain was 4.2 fewer headache attacks per week (95% CI: 0.8, 7.5; P=0.02). Please see Table 13 for complete details.

Key Additional End Points

≥50% Response rates

Among subjects in the ITT population, a significantly higher ≥50% response rate during the randomised phase was observed in the SoC plus nVNS group (40% [18/45]) than in the control group (8.3% [4/48]) (P<0.001). Please see Table 13 for complete details.

Abortive medication use

The number of times abortive medications were measured in the mITT population (patients who had measurable observations for this endpoint) during the last 2 weeks of each study phase. During the randomised phase, a 57% decrease in the frequency of abortive medication use was noted in the SoC plus nVNS group (Δ = Δ 15.0 [95% CI: Δ 22.8, Δ 7.2]; P<0.001). In contrast, subjects assigned to the control group did not experience a substantial reduction in abortive medication use (Δ = Δ 2.0 [95% CI: -9.4, 5.4]; P=0.59). Changes in abortive medication use among subjects assigned to SoC plus nVNS were a >60% reduction in the use of subcutaneous sumatriptan (Δ = Δ 4.4 [95% CI: Δ 7.6, Δ 1.2]; P=0.007) as well as a significant decrease in inhaled oxygen (Δ = Δ 10.8 [95% CI: Δ 19.4, Δ 2.2]; P=0.02). Please see Table 13 for complete details.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Table 13. PREVA Key Efficacy End Points (Double-blind Period; 139 ITT Population; N = 93)

	gammaCore + SoC	SoC Alone
Primary endpoint (ITT population ^a)	(n=45)	(n=48)
Change in number of CH attacks per week (mean ± SE)	■5.9 ± 1.2	■2.1 ± 1.2
Mean therapeutic gain (fewer CH attacks per week)		
Unadjusted	3.9	
95% CI	0.5, 7.2	
<i>P</i> -value (gammaCore + SoC vs SoC alone)	0.02	
Adjusted (by site)	4.2	
95% CI	0.8, 7.5	
<i>P</i> -value (gammaCore + SoC vs SoC alone)	0.02	
≥50% response rate (ITT population^a)	n=45	n=48
Patients with a ≥50% reduction in weekly	40.0	8.3
Therapeutic gain (%)	31.7	
<i>P</i> -value (gammaCore + SoC vs SoC alone)	<0.001	
Abortive medication use (mITT population^b)	n=32	n=42
Change in medication use ^c	■15.0	■2.0
95% CI	■22.8, ■7.2	■9.4, 5.4
<i>P</i> -value (baseline vs randomized phase)	<0.001	0.59
Change in SC sumatriptan use ^c	■4.4	0.7
95% CI	■7.6, ■1.2	■
<i>P</i> -value (baseline vs randomized phase)	0.007	■
Change in inhaled oxygen use ^c	■10.8	■1.8
95% CI	■19.4, ■2.2	■
3-value (baseline vs randomized phase)	0.02	■

Abbreviations: CH, cluster headache; CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; mITT, modified intent-to-treat; SC, subcutaneous; SE, standard error; SoC, standard of care.

^aPatients who had ≥1 efficacy recording in the headache diary after randomization.

^bPatients who had measurable observations for this endpoint.

^cFrom the last 2 weeks of the baseline phase to the last 2 weeks of the randomized phase.

Safety

gammaCore was found to be safe and well tolerated in the PREVA study. The majority of the adverse events were mild and transient and occurred during the time of active treatment. None of the serious adverse events were considered device related. Please see Table 14 for complete details.

Table 14. PREVA Incidence of Adverse Events and Adverse Device Effects (Safety Population)

Incidence of AEs	gammaCore + SoC (n=48)	SoC Alone (n=49)
Participants with ≥ 1 AE, n (%)	25 (52)	24 (49)
Participants with ≥ 1 AE leading to discontinuation, n (%)	3 (6) ^a	4 (8) ^b
Participants reporting any serious AE ^c , n (%)	2 (4)	2 (4)
Participants with ≥ 1 device-related AE, n (%)	13 (27) ^d	7 (14) ^e
AEs reported in $\geq 5\%$ of participants in any treatment group, n (%)		
Nervous system disorders		
CH attack	1 (2) ^f	5 (10) ^f
Dizziness	3 (6) ^f	3 (6)
Headache	4 (8)	1 (2)
Infections and infestations		
Nasopharyngitis	1 (2)	4 (8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Oropharyngeal pain	3 (6) ^f	1 (2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Neck pain	3 (6)	0

Abbreviations: AE, adverse event; CH, cluster headache; SoC, standard of care.

^aIncluded feeling hot, malaise, hematoma after scheduled surgery, and depressed mood.

^bIncluded chest pain, fatigue, depressed mood, and CH.

^cCholecystitis and hematoma after scheduled surgery were reported in 2 participants in the gammaCore + SoC group; genital herpes simplex virus infection and exacerbation of CH were reported in 2 participants in the control group.

^dIncludes depressed mood, malaise, oropharyngeal pain, CH, paresthesia, muscle twitching, muscle spasms, feeling hot, hot flush, acne, pain, throat tightness, dizziness, hyperhidrosis, toothache, decreased appetite, and skin irritation.

^eIncluded erythema, facial edema, CH, chest pain, fatigue, depressed mood, pruritus, musculoskeletal stiffness, and parosmia, all of which occurred during the extension phase.

^fIncluded ≥ 1 AE determined by causality assessment to be related to treatment.

23. ELECTRICAL CLASSIFICATION

Electrical Classification (gammaCore)

- UL 60601-1 Class III; EN 60601-1 Internally Powered Equipment
- Type BF Applied part
- IP22 Protected against ingress of solid foreign objects ≥ 12.5 mm diameter and protected against vertically falling water drops when enclosure tilted up to 15°
- Product contains Bluetooth RF transmitter: Frequency range of 2.379 to 2.496 GHz, GFSK Modulation, 1mW max power

Electrical Classification (Charger)

- IEC 60601-1 Class III
- Accessible Part
- IP22 protected against ingress of solid foreign objects ≥ 12.5 mm diameter and protected against vertically falling water drops when enclosure tilted up to 15°

24. ELECTROMAGNETIC COMPATIBILITY GUIDANCE

Guidance and Manufacturer's Declaration - Electromagnetic Emissions		
gammaCore is intended for use in the electromagnetic environment specified below. The customer or the user of gammaCore should assure that it is used in such an environment.		
Emissions Test	Compliance	Electromagnetic Environment – Guidance
RF emissions CISPR 11	Group 2	gammaCore must emit electromagnetic energy in order to perform its intended function. Nearby electronic equipment may be affected.
RF emissions CISPR 11	Class B	gammaCore is suitable for use in all establishments, including domestic establishments and those directly connected to the public low-voltage power supply network that supplies buildings used for domestic purposes.
Harmonic emissions IEC 61000-3-2	Class A	
Voltage fluctuations/ flicker emissions IEC 61000-3-3	Complies	

Recommended Separation Distances between Portable and Mobile RF Communications Equipment and gammaCore

The customer or the user of gammaCore can help prevent electromagnetic interference by maintaining a minimum distance between portable and mobile RF communications equipment (transmitters) and gammaCore, as recommended below, according to the maximum output power of the communications equipment.

Rated maximum output power of transmitter W	Separation distance according to frequency of transmitter (m)		
	150 kHz to 80 MHz $d = 0.35\sqrt{P}$	80 MHz to 800 MHz $d = 0.35\sqrt{P}$	800 MHz to 2.6 GHz $d = 0.70\sqrt{P}$
0.01	0.04	0.04	0.07
0.1	0.11	0.11	0.22
1	0.35	0.35	0.70
10	1.1	1.1	2.2
100	3.5	3.5	7.0

For transmitters rated at a maximum output power not listed above, the recommended separation distance (d) in meters (m) can be estimated using the equation applicable to the frequency of the transmitter, where P is the maximum output power rating of the transmitter in watts (W) according to the transmitter manufacturer.


NOTE 1: At 80 MHz and 800 MHz, the separation distance for the higher frequency range applies.

NOTE 2: These guidelines may not apply in all situations. Electromagnetic propagation is affected by absorption and reflection from structures, objects, and people.

Note: The remainder of this page was intentionally left blank.

Guidance and Manufacturer's Declaration - Electromagnetic Immunity

gammaCore is intended for use in the electromagnetic environment specified below.
The customer or the user of gammaCore should assure that it is used in such an environment.

Immunity Test	IEC 60601 Test Level	Compliance Level	Electromagnetic Environment - Guidance
			<p>Portable and mobile RF communications equipment should be used no closer to any part of gammaCore than the recommended separation distance calculated from the equation applicable to the frequency of the transmitter.</p> <p>Recommended separation distance</p>
Conducted RF IEC 61000-4-6	6 Vrms 150 kHz to 80 MHz	6 Vrms	$d = 0.58\sqrt{P}$
Radiated RF IEC 61000-4-3	10 V/m 80 MHz to 2.6 GHz	10 V/m	<p>$d = 1.2\sqrt{P}$ 80 MHz to 800 MHz</p> <p>$d = 2.3\sqrt{P}$ 800 MHz to 2.5 GHz</p> <p>where P is the maximum output power rating of the transmitter in watts (W) according to the transmitter manufacturer and d is the recommended separation distance in meters (m).</p> <p>Field strengths from fixed RF transmitters, as determined by an electromagnetic site survey,^a should be less than the compliance level in each frequency range.^b</p> <p>Interference may occur in the vicinity of equipment marked with the following symbol:</p> 

NOTE 1: At 80 MHz and 800 MHz, the separation distance for the higher frequency range applies.

NOTE 2: These guidelines may not apply in all situations. Electromagnetic propagation is affected by absorption and reflection from structures, objects, people, and animals.

^aField strengths from fixed transmitters, such as base stations for radio (cellular/cordless) telephones and land mobile radios, amateur radio, AM and FM radio broadcast and TV broadcast cannot be predicted theoretically with accuracy. To assess the electromagnetic environment due to fixed RF transmitters, an electromagnetic site survey should be considered. If the measured field strength in the location in which gammaCore is used exceeds the applicable RF compliance level above, gammaCore should be observed to verify normal operation. If abnormal performance is observed, additional measures may be necessary, such as re-orienting or relocating gammaCore.





^bOver the frequency range 150 kHz to 80 MHz, field strengths should be less than 3 V/m.

Guidance and Manufacturer's Declaration - Electromagnetic Immunity

gammaCore is intended for use in the electromagnetic environment specified below.
The customer or the user of gammaCore should ensure that it is used in such an environment.

Immunity Test	IEC 60601 Test Level	Compliance Level	Electromagnetic Environment - Guidance
Electrostatic discharge (ESD) IEC 61000-4-2	± 8 kV contact ± 15 kV air	± 8 kV contact ± 15 kV air	Floors should be wood, concrete, or ceramic tile. If floors are covered with synthetic material, the relative humidity should be at least 30%.
Electrical fast transient/burst IEC 61000-4-4	± 2 kV for power supply lines ± 1 kV for input/output lines	± 2 kV for AC Mains ± 1 kV Other	Mains power quality should be that of a typical commercial and/or hospital environment.
Surge IEC 61000-4-5	± 1 kV for power supply lines ± 2 kV line(s) to earth	± 1 kV for power supply lines ± 2 kV line(s) to earth	Mains power quality should be that of a typical commercial and/or hospital environment.
Voltage dips, short interruptions and voltage variations on power supply input lines IEC 61000-4-11	$<5\% U_T$ ($>95\%$ dip in U_T) for 0,5 cycle $40\% U_T$ (60% dip in U_T) for 5 cycles $70\% U_T$ (30% dip in U_T) for 25 cycles $<5\% U_T$ (95% dip in U_T) for 5 s	$<5\% U_T$ ($>95\%$ dip in U_T) for 0.5 cycle $40\% U_T$ (60% dip in U_T) for 5 cycles $70\% U_T$ (30% dip in U_T) for 25 cycles $<5\% U_T$ (95% dip in U_T) for 5 s	Mains power quality should be that of a typical commercial and/or hospital environment. If the user of the product requires continued operation during power mains interruptions, it is recommended that the product be powered from an uninterruptible power supply or a battery.
Power frequency (50/60 Hz) magnetic field IEC 61000-4-8	30 A/m	30 A/m	Power frequency magnetic fields should be at levels characteristic of a typical location in a typical commercial or hospital environment.
NOTE U_T is the a.c. mains voltage prior to application of the test level.			

25. CONTACT INFORMATION

Customer Service: E-mail: customerserviceUK@electrocore.com electroCore, Inc. 150 Allen Road, Suite 201 Basking Ridge, NJ 07920 United States Telephone: +44 (0) 800 678 5632		 Manufacturer: E-mail: customerservice@electrocore.com electroCore, Inc. 150 Allen Road, Suite 201 Basking Ridge, NJ 07920 United States Telephone: 1 (888) 903-CORE (2673)	
		 <div>MDSS GmbH Schiffgraben 41 30175 Hannover, Germany</div> 	
Product Complaint Reports and/or related issues may be submitted directly to electroCore, Inc.: Telephone: +1 (973) 355-6708 E-mail: complaints@electrocore.com			

©2018 electroCore, Inc. All rights reserved. electroCore, the electroCore logo, gammaCore, the gammaCore logo, gammaCore Sapphire, and the gammaCore Sapphire logo are trademarks of electroCore, Inc.

For patent information, please visit electroCore.com

electroCore software or firmware, or any updates or later versions thereof, included in or provided for use with any electroCore product is provided subject to a revocable non-exclusive license solely for use with such electroCore product to operate such product for its intended use, and not for any other use, and may not be copied, altered, removed, modified, reprogrammed, or de-compiled or used for any other purpose. Any attempt to access, copy, remove, modify, reprogram, de-compile, or otherwise use any software licensed hereunder in any manner inconsistent with this license grant shall entitle electroCore to terminate the license.

Customer Service Limited Liability:

gammaCore is guaranteed against defects in materials, function, and workmanship for the lesser of: (1) one year; or (2) the expiration date of the product, whether it expires due to completion of all of the treatments or expires due to the time limit set on the product. electroCore shall not be liable, expressly or implied, for any damage that might arise or be caused, whether by the customer or by any of the users of the product, as a result of: (a) misuse, mishandling, and/or improper operation; (b) repairs or modifications performed other than by electroCore or an electroCore authorized repair facility; (c) use of the device in any manner other than for which it is intended; or (d) any special, indirect and/or consequential damages of any kind and however caused arising from the sale or use of the product.

electroCore, Inc.
150 Allen Road, Suite 201
Basking Ridge, NJ 07920
United States
1 (888) 903-CORE (2673)
www.electrocore.com

Gebrauchsanweisung für den gammaCore-Sapphire™ (nichtinvasives Vagusnervstimulationsgerät)

1. VERWENDUNGSZWECK UND PRODUKTBESCHREIBUNG	2
2. WAS DARF ICH ERWARTEN?.....	3
3. HÄUFIGE NEBENWIRKUNGEN IN VERBINDUNG MIT gammaCore Sapphire	5
4. MUSS ICH WEITERHIN MEDIKAMENTE EINNEHMEN?	5
5. WARN- UND SICHERHEITSHINWEISE	5
6. MÖGLICHE RISIKEN UND KOMPLIKATIONEN BEI DER VAGUSNERVSTIMULATION	8
7. ANZEIGESYMBOLS	9
8. GERÄTESTATUSANZEIGEN	10
9. ANWEISUNGEN ZUM NACHLADEN	13
10. ANLEITUNG ZU AUFLADEN.....	14
11. FUNKTIONEN.....	15
12. VERWENDUNG DES gammaCore Sapphire	16
13. REINIGUNG.....	22
14. PRODUKTHANDHABUNG.....	22
15. FEHLERBESEITIGUNG	23
16. PRODUKTENTSORGUNG.....	23
17. ERKLÄRUNG DER SYMBOLE UND NOMENKLATUR	24
18. BESTELLINFORMATIONEN	25
19. PRODUKTBESTELLUNGEN UND RÜCKSENDUNGEN.....	25
ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN FÜR ÄRZTE UND MEDIZINISCHES PERSONAL	26
20. PRODUKTBESCHREIBUNG.....	27
21. WARN- UND SICHERHEITSHINWEISE	28
22. KLINISCHE STUDIEN	31
23. ELEKTRISCHE KLASSIFIZIERUNG	53
24. RICHTLINIE ZUR ELEKTROMAGNETISCHEN VERTRÄGLICHKEIT	53
25. KONTAKTINFORMATIONEN	57

Vorsicht: Genehmigung des Gesundheitsdienstleisters erforderlich.

1. VERWENDUNGSZWECK UND PRODUKTBESCHREIBUNG

Der gammaCore Sapphire™ (nicht-invasiver Vagusnervstimulator) ist für die nichtinvasive Vagusnervstimulation (nVNS) am Hals bestimmt. gammaCore ist für die Behandlung und/oder Prävention von primären Kopfschmerzen (Migräne, Clusterkopfschmerzen und Hemicrania continua) und medikamenteninduziertem Kopfschmerz bei Erwachsenen angezeigt.

gammaCore führt eine leichte elektrische Stimulation des Vagusnervs aus, der durch den Nacken verläuft und Informationen zum zentralen Nervensystem transportiert. Jede Stimulation mit gammaCore dauert 2 Minuten. Der Patient steuert die Intensität.

gammaCore liefert in einem Zeitraum von 24 Stunden bis zu 30 Stimulationen, beginnend mit dem Einschalten des Geräts und einem anfänglichen Intensitätslevel von über 3. Sobald die maximale Tagesanzahl der Behandlungen erreicht ist, unterbricht das Gerät die Behandlungen bis zum Ablauf des laufenden 24-Stunden-Intervalls. Die Anzahl der im laufenden 24-Stunden-Intervall verbleibenden Behandlungen wird auf dem Display angezeigt (siehe Abschnitt 8). gammaCore ist wiederaufladbar und beinhaltet eine Ladestation zum Laden des Gerätes. Eine gammaCore Refill Card™ wird verwendet, um das Gerät mit Therapietagen auf der Grundlage der Verschreibung eines Arztes zu laden.

Das gammaCore-Gerät wird unsteril geliefert.



Gerätfunktion	Beschreibung/Verwendung
Stimulation Oberflächen	Kontaktpunkte mit der Haut des Patienten
Anzeige	Zeigt Gerätestatus an (siehe Abschnitt 7)
Einschalttaste	Schaltet das Gerät EIN/AUS
Bedienungstaste	Erhöht/verringert die Stimulationsintensität
Abdeckkappe	Deckt die Stimulationsflächen ab und schützt sie
Refill Card	Lädt das Gerät mit Therapieguthaben
Ladeschale (Schale mit Netzkabel)	Zum Aufladen des Geräts (siehe Abschnitt 10)

Nur mit ärztlicher Genehmigung verfügbar.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

2. WAS DARF ICH ERWARTEN?

Jeder Mensch reagiert unterschiedlich auf nVNS.

Präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen

Für die präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen und sofern nicht anders von Ihrem Arzt angeordnet, sollten täglich zwei selbst-verabreichte Behandlungen, die aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen bestehen, angewendet werden.

Die erste tägliche Behandlung sollte innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen erfolgen. Die zweite tägliche Behandlung sollte mindestens 7-10 Stunden nach der ersten täglichen Behandlung erfolgen. Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden.

Zur präventiven Behandlung von Clusterkopfschmerzen: Eine Behandlung ist definiert als drei aufeinander folgende 2-minütige Stimulationen.

Wenn die Behandlung den Schmerz nicht lindert, sollten Sie weiterhin Ihre gewohnten Medikamente einnehmen und, falls nötig, ärztliche Hilfe aufsuchen.

Akute Behandlung von Clusterkopfschmerzen

Für die akute Behandlung von Clusterkopfschmerzen und sofern nicht anders von Ihrem Arzt angeordnet, sollte jede selbstverabreichte Behandlung aus drei 2-Minuten-Stimulationen bestehen, die nacheinander zu Beginn des Clusterkopfschmerzes oder der Symptome angewendet werden.

Wenn die Clusterkopfschmerz-Attacke dadurch nicht aufhört, können Sie eine zusätzliche Behandlung verabreichen, die aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen besteht, und zwar 3 Minuten nach der ersten Behandlung.

Für Clusterkopfschmerzen: Eine Behandlung ist definiert als drei aufeinander folgende 2-minütige Stimulationen.

Wenn die Behandlung den Schmerz nicht lindert, sollten Sie weiterhin Ihre gewohnten Medikamente einnehmen und, falls nötig, ärztliche Hilfe aufsuchen.

Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden.

Präventive Behandlung von Migräne

Für die präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen und sofern nicht anders von Ihrem Arzt angeordnet, sollten täglich drei selbst-verabreichte Behandlungen, die aus zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen bestehen, angewendet werden.

Die erste tägliche Behandlung sollte innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen erfolgen. Die zweite tägliche Behandlung sollte mittags angewendet werden. Die dritte tägliche Behandlung sollte am Abend angewendet werden. Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden.

Zur präventiven Behandlung von Migräne: Eine Behandlung ist definiert als drei aufeinander folgende 2-minütige Stimulationen.

Wenn die Behandlung den Schmerz nicht lindert, sollten Sie weiterhin Ihre gewohnten Medikamente einnehmen und, falls nötig, ärztliche Hilfe aufsuchen.

Akute Behandlung von Migräne

Für die akute Behandlung von Migräne und sofern nicht anders von Ihrem Arzt angeordnet, sollte jede selbstverabreichte Behandlung aus zwei 2-Minuten-Stimulationen bestehen, die zu Beginn der Schmerzen oder der Symptome angewendet werden. Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden.

Wenn der Schmerz 20 Minuten nach Beginn der ersten Behandlung nicht abgenommen hat, können Sie eine zusätzliche Behandlung mit zwei 2-Minuten-Stimulationen verabreichen.

Wenn Sie 2 Stunden nach Beginn der ersten Behandlung nicht schmerzfrei sind, können Sie eine dritte Behandlung mit zwei 2-Minuten-Stimulationen verabreichen.

Für Migräne-Kopfschmerzen: Eine Behandlung ist definiert als drei aufeinander folgende 2-minütige Stimulationen.

Wenn die Behandlung den Schmerz nicht lindert, sollten Sie weiterhin Ihre gewohnten Medikamente einnehmen und, falls nötig, ärztliche Hilfe aufsuchen.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

3. HÄUFIGE NEBENWIRKUNGEN IN VERBINDUNG MIT gammaCore Sapphire

Zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen (bei mehr als 1 % der an den gammaCore-Studien teilnehmenden Patienten berichtet) zählen:



- Beschwerden an der Applikationsstelle
- Reizung/Rötung der Applikationsstelle
- Lokale Schmerzen im Bereich von Gesicht/Kopf/Hals (einschließlich Zahnschmerzen)
- Muskelzuckungen und/oder -kontraktionen, Gesicht/Kopf/Nackenbereich (einschließlich schlaffe oder angespannte Gesichtsmuskeln)
- Kopfschmerzen/Migräne
- Schwindel
- Prickeln, Kribbeln oder „Ameisenlaufen“ an der Hautstelle, an der das Gerät angewendet wird (Parästhesie/Dysästhesie)

Diese Nebenwirkungen klingen in der Regel sofort nach Abschluss der Stimulation ab.

4. MUSS ICH WEITERHIN MEDIKAMENTE EINNEHMEN?

Sie und Ihr Arzt sollten Ihre laufende Behandlungsroutine besprechen, einschließlich der Verwendung zusätzlicher Therapien und/oder Medikamente. Es ist wichtig, dass Sie stets die Empfehlungen Ihres Arztes bezüglich Ihrer Medikamente befolgen.

5. WARN- UND SICHERHEITSHINWEISE

	Warnhinweise sind Anweisungen, deren Nichtbeachtung zu schweren Verletzungen oder zum Tod des Anwenders oder des Patienten führen kann.
	Sicherheitshinweise sind Anweisungen, deren Nichtbeachtung zu Schäden des Gerätes oder zur Minderung der Behandlungsqualität führen kann.



Warnhinweise

- Die Langzeitfolgen der chronischen Verwendung von gammaCore (nVNS) wurden nicht untersucht.
- Die Sicherheit und die Wirksamkeit von gammaCore wurden bei den nachfolgend aufgeführten Patienten nicht untersucht. Aus diesem Grund ist das Gerät NICHT indiziert für:
 - o Patienten mit einem aktiven implantierten Medizinprodukt, wie z. B. einem Herzschrittmacher, Hörimplantat oder sonstigem implantierten elektronischen Gerät
 - o Patienten mit einer diagnostizierten Gefäßverengung (Karotisatherosklerose)
 - o Patienten, bei denen der Vagusnerv bei einer Operation durchtrennt wurde
 - o Pädiatrische Patienten
 - o Schwangere
 - o Patienten mit aktivem Krebs oder Krebs in Remission
 - o Patienten mit klinisch signifikanter Hypertonie, Hypotonie, Bradykardie oder Tachykardie
 - o Patienten mit einer abnormalen Halsanatomie
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte von Hirntumoren
 - o Patienten mit Aneurysmen
 - o Patienten mit „Blutung oder Kopftrauma“
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte einer kardialen Grunderkrankung oder arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung, einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz, bekannter schwerer koronarer Herzkrankheit oder kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt (innerhalb von 5 Jahren)
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte von längerem QT-Intervall oder Arrhythmie
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte eines anormalen Baseline-EKGs (z. B. Herzblock 2. oder 3. Grades, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, kürzlich aufgetretene ventrikuläre Tachykardie oder ventrikuläre Fibrillation oder klinisch signifikante ventrikuläre Extrasystole)
 - o Patienten mit unkontrolliertem Hypertonus
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen
- **Das gammaCore-Gerät darf nicht verwendet werden:**
 - o Beim Autofahren, bei der Bedienung von Maschinen oder während Tätigkeiten, die eine Verletzungsgefahr bergen
 - o Wenn bei Ihnen am Hals oder in der Nähe des Halses metallische Vorrichtungen wie Stents, Knochenplatten oder Knochenschrauben implantiert wurden. Sie müssen Ihren Arzt über sämtliche geplanten Operationen informieren, bei denen gegebenenfalls Implantate eingesetzt werden
 - o In der Nähe von Mikrowellen emittierenden Geräten, Magnetresonanztomographie-, Radiofrequenzchirurgie- oder Computertomographie-Maschinen
 - o In einer explosionsfähigen Umgebung oder in Gegenwart entzündlicher Gasgemische
 - o Wenn Sie eine offene Wunde, Hautausschlag, eine Infektion, Schwellungen, Schnitte, Geschwüre, Arzneimittelpflaster oder Operationsnarben an der Behandlungsstelle am Hals haben
 - o Wenn Ihre Haut feucht ist, Sie sich im Wasser befinden oder gerade aus dem Wasser (z. B. Dusche, Badewanne, Pool usw.) gestiegen sind
 - o Wenn Sie gleichzeitig ein anderes Gerät (z. B. TENS-Gerät, Muskelstimulator) oder ein tragbares elektronisches Gerät (z. B. Handy) benutzen
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Ihre Symptome anhalten oder sich verschlimmern
- Die Behandlung sollte so verabreicht werden, wie sie der Arzt verordnet hat. Ihr Arzt oder electroCore-Kundenservice muss Sie in der ordnungsgemäßen Anwendung des gammaCore-Geräts unterweisen.



Sicherheitshinweise

Vor dem Gebrauch:

- Vor der Verwendung des gammaCore-Gerätes müssen Sie die *gammaCore-Gebrauchsanweisung* lesen. Das Lesen der *Gebrauchsanweisung* mag jedoch nicht ausreichend sein, um den sicheren und wirkungsvollen Gebrauch des Gerätes vollständig zu verstehen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder electroCore-Kundenservice, wenn Sie Fragen zur Verwendung des Geräts haben oder weitere Informationen zur *Gebrauchsanweisung* benötigen.
- Verwenden Sie gammaCore nur wie in dieser *Gebrauchsanweisung* beschrieben oder wie Ihr Arzt es angeordnet hat.
- Verwenden Sie nur ein von electroCore für die Anwendung mit gammaCore zugelassenes Gel. Beim electroCore-Kundenservice erhalten Sie ein von electroCore zugelassenes Gel, dass zusammen mit dem Gerät verwendet werden kann.
- Entfernen Sie Schmuckstücke, die die Behandlungsstelle berühren können (Halsketten, Ohrringe usw.), bevor Sie mit gammaCore behandeln.
- Untersuchen Sie stets das Gerät vor dem Gebrauch auf mögliche Anzeichen von Beschädigungen oder Mängel.
- Teilen Sie Ihr gammaCore-Gerät nicht mit anderen Personen.

Verwenden Sie das gammaCore-Gerät nicht, wenn:

- Die Stimulationsflächen beschädigt oder gesprungen sind
- Das Gehäuse gesprungen, verbeult oder beschädigt zu sein scheint
- Auf dem Bildschirm „E7“ angezeigt wird, wenn das Gerät eingeschaltet wird. „E7“ weist auf einen Fehler hin (siehe Abschnitt 7).
- Das Verfalldatum überschritten ist. Das Verfalldatum ist auf der Geräteverpackung angegeben.

Während der Behandlung:

Brechen Sie die Behandlung ab, wenn Folgendes auftritt:

- Benommenheit, Schwindel oder Brustschmerzen
- Übermäßige Hautirritation

Wenn das Gerät nicht richtig zu funktionieren scheint, brechen Sie die Anwendung ab und nehmen Sie weiterhin wie gewohnt Ihre Medikamente ein und suchen Sie bei Bedarf ärztliche Hilfe auf. Kontaktieren Sie bei Fragen zu Ihrem Gerät nach Möglichkeit den electroCore-Kundenservice; der electroCore-Kundenservice kann keine ärztliche Hilfe erteilen.

Gerätepflege:

- Schalten Sie das gammaCore-Gerät aus, wenn es nicht benutzt wird. Wenn das Gerät nicht ausgeschaltet ist, kann sich die Batterie entleeren, wodurch das Gerät bei Gebrauchsbedarf evtl. nicht einsatzbereit ist. Wenn die Batterie leer ist, zum Aufladen in die Ladestation legen.
- Schützen Sie das gammaCore-Gerät vor Wasser oder anderen Flüssigkeiten, einschließlich Reinigungsmitteln.
- Feuchtigkeit kann das Gerät beschädigen. Halten Sie das gammaCore-Gerät von Zerstäubern, Wasserkochern und ähnlichen Gegenständen fern.
- Bewahren Sie das gammaCore-Gerät an einem sicheren Ort außerhalb der Reichweite von Kindern auf.
- Wird das Gerät extrem hohen oder niedrigen Temperaturen außerhalb des Bereichs zwischen 0 °C und 38 °C (32 ° bis 100 °F) ausgesetzt, kann dies dazu führen, dass das Gerät nicht ordnungsgemäß funktioniert. Halten Sie das gammaCore-Gerät von Feuerstellen und Heizgeräten fern.
- Versuchen Sie nicht, die Gerätebatterie zu wechseln. Wenn das Gerät nicht funktioniert, kontaktieren Sie den electroCore-Kundenservice.

- Öffnen oder entfernen Sie nicht das Gehäuse und versuchen Sie nicht, das Gerät zu reparieren oder umzubauen. Das Gerät enthält keine vom Benutzer zu wartenden Teile. Wenn das Gerät nicht funktioniert, kontaktieren Sie den electroCore-Kundenservice.
- Beschädigen, verbrennen oder durchstechen Sie das Gerät nicht willentlich.
- Kabellose Kommunikationsgeräte wie drahtlose Netzwerkgeräte, Mobilgeräte, schnurlose Telefone und deren Basisstationen sowie Walkie-Talkies können dieses Gerät beschädigen. Halten Sie das gammaCore-Gerät während des Gebrauchs mindestens 3,3 m (10,8 Fuß) von solchen Geräten entfernt.

6. MÖGLICHE RISIKEN UND KOMPLIKATIONEN BEI DER VAGUSNERVSTIMULATION













Die folgenden Risiken und Komplikationen wurden mit anderen VNS-Geräten in Verbindung gebracht und können möglicherweise mit dem gammaCore-Gerät auftreten.

- Husten
- Magen-Darm-Beschwerden
- Kopfschmerzen
- Heiserkeit oder Stimmveränderung
- Unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie)
- Benommenheit/Schwindel
- Metallischer Geschmack
- Muskelzuckungen und/oder -kontraktionen im Bereich von Kopf/Hals/Gesicht
- Übelkeit
- Schmerzen
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Hautreizung
- Prickeln, Kribbeln oder „Ameisenlaufen“ (Parästhesie/Dysästhesie)

In Abschnitt 3 finden Sie häufige Nebenwirkungen, die mit der Verwendung des gammaCore-Geräts zusammenhängen.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.







7. ANZEIGESYMBOLS

Symbolbeschreibung	Symbol	Beispielanzeige	Beschreibung
Verbleibende Behandlungen			6 Behandlungen sind in einem 24-Stunden-Intervall noch verblieben
Intensität			Intensität steht auf 23
Verbleibende Tage			Noch 30 Tage, bis das Gerät keine Stimulationen mehr liefert
Intensität bei der letzten Verwendung			Die zuletzt verwendete Intensität war 23
Batterie			Die Batterie wird geladen
Neu laden			Refill Card wird gelesen








Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

8. GERÄTESTATUSANZEIGEN



Das gammaCore-Gerät verfügt über eine visuelle Anzeige (Display) sowie ein akustisches Signal (Piepton) zum Anzeigen des Gerätestatus.

Status	Anzeige	Geräusch	Anwenderaktion
Einschalten/ Betriebsbereit	Verbleibende restliche Stimulationstage 	1 kurzer Piepton nach dem Einschalten	Befolgen Sie den Abschnitt „Verwendung“ Anleitung (siehe Abschnitt 12)
Gerät in Gebrauch	Intensität (min. 1 – max. 40) 	Ein kurzer Piepton ertönt jedes Mal, wenn die Intensität erhöht/ verringert wird.	Befolgen Sie den Abschnitt „Verwendung“ Anleitung (siehe Abschnitt 12)
Stimulation Abgeschlossen	1. Anzahl der verbleibenden Tage  2. Anzahl der Stimulationen, die in einem 24-Stunden-Intervall verbleiben  3. Letzte verwendete Intensität 	2 kurze Pieptöne	KEINE: Gerät schaltet sich automatisch aus
Fehler		Wiederholte lange Pieptöne	Gerät schaltet sich automatisch nach 10 Sekunden aus Gerät neu starten (Aus- und wieder einschalten)*

*Wenn der Fehler nicht behoben wurde, wenden Sie sich an den electroCore-Kundenservice.

Status	Anzeige	Geräusch	Anwenderaktion
Nein Stimulationen Verbleibend		Wiederholte lange Pieptöne	Gerät schaltet sich automatisch ab Maximale Anzahl von Behandlungen innerhalb von 24 Stunden wurde erreicht. Warten Sie bis zum Anbruch des nächsten 24-Stunden- Intervalls.
Abgelaufen/Keine Tage verblieben		Wiederholte lange Pieptöne	Gerät schaltet sich automatisch ab Nachladen mit Refill Card*
Batterie schwach		Wiederholte lange Pieptöne	Auf Ladestation stellen
Batterie leer	Keine	Keine	Auf Ladestation stellen
Laden	Batterieladeanzeigebalken blinken und steigen an 	Keine	Gerät vollständig aufladen
Laden Abgeschlossen		Keine	Gerät aus der Ladestation entnehmen Gerät ist betriebsbereit
Gerät sitzt nicht Vollständig in der Ladestation		Keine	Stellen Sie sicher, dass das Gerät vollständig in der Ladestation sitzt
Lade- Fehler		Wiederholte lange Pieptöne	Gerät aus der Ladestation entnehmen und wieder einsetzen Ladestation-Stecker des Netzteils von der Steckdose trennen und wieder einstecken*

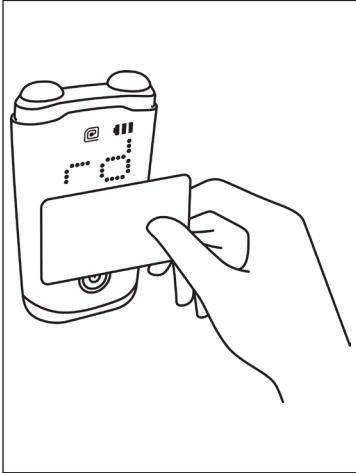
*Wenn der Fehler nicht behoben wurde, wenden Sie sich an den electroCore-Kundenservice.

Status	Anzeige	Geräusch	Anwenderaktion
Neuladen Fehler		Keine	Gerät neu starten (aus- und wieder einschalten)* Wenn der Fehler nicht behoben wurde, wenden Sie sich an den electroCore-Kundenservice*
Kartenfehler		Keine	Warten Sie 24 Stunden und starten Sie das Gerät neu (aus- und wieder einschalten)*

*Wenn der Fehler nicht behoben wurde, wenden Sie sich an den electroCore-Kundenservice.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

9. ANWEISUNGEN ZUM NACHLADEN



1. Schalten Sie den gammaCore ein, indem Sie die Einschalttaste drücken. Halten Sie Ihre Refill Card bereit.
2. Sobald das Gerät eingeschaltet ist, legen Sie die Refill Card sofort auf das Gerät, sodass Sie die Anzeige sehen können (wie in der Abbildung dargestellt).
3. Das gammaCore-Gerät zeigt „rd“ und das Refill-Symbol an, wenn das gammaCore-Gerät die Refill Card liest.
4. Das gammaCore-Gerät wird ***zwei Pieptöne ausgeben***, wenn das Gerät mit Behandlungstagen geladen wurde. Das Gerät kann nun zur Behandlung eingesetzt werden.

HINWEIS: Wenn „bd“ angezeigt wird, ist beim Nachladen ein Fehler aufgetreten. Schalten Sie das Gerät aus und versuchen Sie es erneut.

HINWEIS: Wenn 5 aufeinander folgende Nachladefehler auftreten, wird „Ec“ angezeigt. Warten Sie 24 Stunden und versuchen Sie es erneut oder wenden Sie sich an den electroCore-Kundenservice.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

10. LADEANLEITUNG

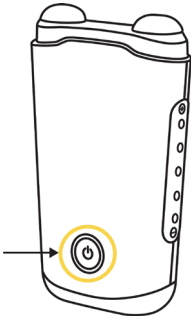
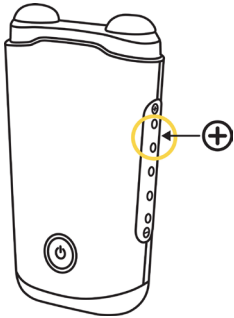
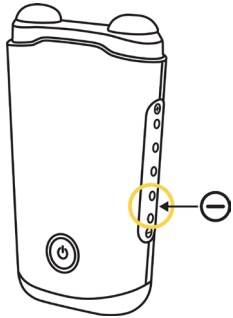


1. Stecken Sie den Stecker der Ladestation in eine Steckdose. Verwenden Sie nur das mit der Ladestation mitgelieferte Netzteil.
2. Setzen Sie das Gerät mit dem Netzschalter nach oben in die Ladeschale. Das Gerät lässt sich normalerweise leicht in die Ladeschale einsetzen. Wenden Sie keinen übermäßigen Druck auf die Ladestation aus.
3. Das Display des Geräts zeigt „Ch“ an und die Batterieanzeigebalken blinken und steigen an.
4. Wenn der Ladevorgang abgeschlossen ist, zeigt das Display „dn“ an. Das Gerät kann zur Behandlung eingesetzt werden.
5. Wenn auf dem Gerät „Un“ angezeigt wird, entfernen Sie das Gerät und legen Sie es erneut in die Ladeschale.
6. Wenn auf dem Gerät „Er“ angezeigt wird, ziehen Sie das Netzkabel aus der Steckdose und schließen Sie es erneut an. Wenn auf dem Display des Geräts weiterhin „Er“ angezeigt wird, wenden Sie sich bitte an den electroCore-Kundenservice.

HINWEIS: Laden Sie Ihr Gerät vor dem ersten Gebrauch auf. Das vollständige Aufladen dauert 6 bis 7 Stunden. Hohe Temperaturen können die Ladezeit erhöhen. Falls das Gerät leer ist, können Sie es ein paar Minuten aufladen, um zwei bis drei zusätzliche Behandlungen zu ermöglichen. Überwachen Sie die Batterielebensdauer und laden Sie in der erforderlichen Weise auf, um eine angemessene Anzahl von Behandlungen mit dem Gerät zu ermöglichen (zu Geräte- und Behandlungsstatus siehe Abschnitt 8).

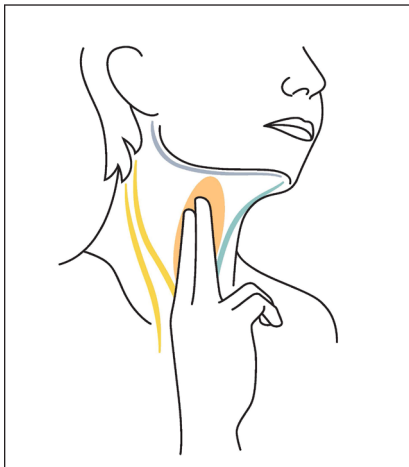
Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

11. FUNKTIONEN

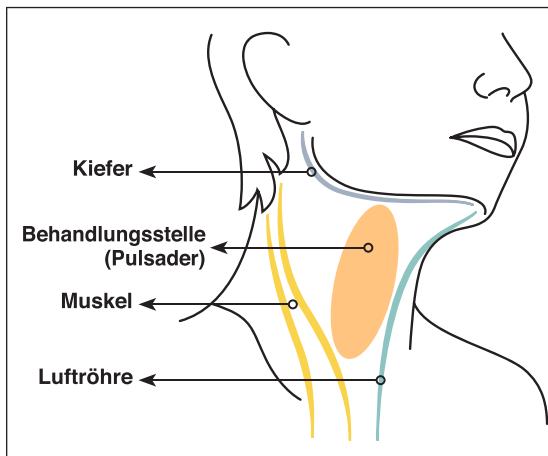
Einschalttaste	Intensität steigern	Intensität verringern
		
<p>Drücken Sie die Einschalttaste, um das Gerät einzuschalten</p> <p>Halten Sie die Einschalttaste gedrückt, um das Gerät auszuschalten</p>	<p>Drücken Sie auf den oberen Bereich der Bedienungstaste</p>	<p>Drücken Sie auf den unteren Bereich der Bedienungstaste</p>

12. VERWENDUNG DES gammaCore Sapphire™

Vorbereitung



1. Nehmen Sie allen Schmuck ab, der die Behandlungsstelle berühren könnte.
2. Setzen Sie sich und nehmen Sie eine bequeme Haltung ein. (Es ist von Vorteil, einen Ort zu wählen, an dem Sie Ihren Hals im Spiegel sehen können.)
3. Um die Behandlungsstelle zu bestimmen, ertasten Sie den Puls an der Seite Ihres Halses. Der Vagusnerv befindet sich im selben Bereich. Sorgen Sie dafür, dass die Behandlungsstelle sauber und trocken ist.

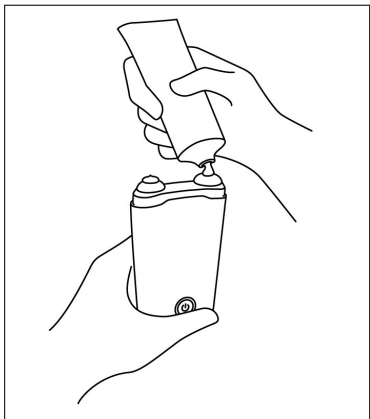


Die Stimulationsflächen des Gerätes werden an den folgenden Orientierungspunkten positioniert:

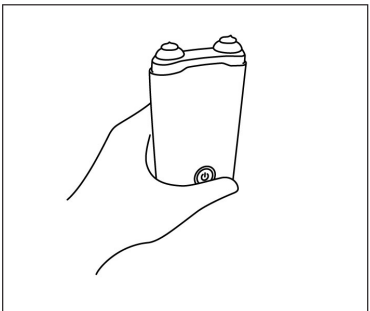
- Über der Pulsader (orange); Dies ist die Behandlungsstelle
- Vor dem großen Muskel an der Seite des Halses (gelb)
- Direkt unter dem Unterkiefer (grau)
- Längs neben der Luftröhre (grün)



4. Entfernen Sie die Kappe.



5. Tragen Sie auf jede Stimulationsfläche eine kleine (erbsengroße) Gelmenge auf. Falls kein Gel auf die Stimulationsflächen aufgetragen wird, kann die Stimulation unangenehm oder weniger wirksam sein.



VORSICHT: Verwenden Sie nur ein von electroCore für die Anwendung mit gammaCore zugelassenes Gel. Beim electroCore-Kundenservice erhalten Sie ein von electroCore zugelassenes Gel, das zusammen mit dem Gerät verwendet werden kann (siehe Abschnitt 25).



6. Schalten Sie den gammaCore ein, indem Sie die Einschalttaste drücken. Wenn das Gerät einsatzbereit ist, piept das Gerät einmal. Die Anzahl der verfügbaren Stimulationen für diesen 24-Stunden-Zeitraum und der verbleibenden Tage wird angezeigt.
7. Positionieren Sie das Gerät an der Seite des Halses über der Behandlungsstelle. Wenden Sie schwachen bis mäßigen Druck an, sodass das Gerät guten Kontakt mit der Haut hat; wenden Sie jedoch nicht zu viel Druck am Hals auf.
8. Steigern Sie die Intensität durch wiederholtes Drücken des oberen Bereichs der Bedienungstaste bis zur maximalen Stufe, die Sie aushalten können. Das Gerät piept jedes Mal, wenn die Kontrolltaste gedrückt wird, und im Display zeigt ein numerischer Wert zwischen 1 und 40 die Intensität an. Sie spüren wahrscheinlich, wie sich der Muskel an der Behandlungsstelle zusammenzieht. Das ist normal und hört gewöhnlich nach Abschluss der Stimulation auf. Die angemessene Intensität ist für jede Person unterschiedlich.

HINWEIS: Kontraktionen der Halsmuskeln während der Stimulation, die keine Schmerzen bereiten, sind normal und kein Grund, die Stimulation abzubrechen. Wenn die Muskelkontraktionen zu stark oder schmerzhaft sind, versuchen Sie Folgendes:

- a. Nehmen Sie das gammaCore-Gerät vom Hals ab
- b. Verringern Sie die Intensität, indem Sie den unteren Bereich der Bedienungstaste drücken.
- c. Positionieren Sie das gammaCore-Gerät erneut am Hals über dem Puls und erhöhen Sie die Intensität langsam wieder, indem Sie den oberen Bereich der Bedienungstaste drücken.

Wenn Sie die Stimulation immer noch nicht aushalten können, schalten Sie das Gerät aus, indem Sie die Einschalttaste gedrückt halten und brechen Sie die Stimulation ab.

VORSICHT: Schalten Sie das gammaCore-Gerät erst wieder ein, wenn Sie die nächste Behandlung vorbereiten. Das Gerät hat eine begrenzte Anzahl an verfügbaren Behandlungen.

9. Durchführung der Behandlung

a. Präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen

Zwei selbstverabreichte Behandlungen, bestehend aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen sollten täglich angewendet werden.

Die erste tägliche Behandlung sollte innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen erfolgen. Die zweite tägliche Behandlung sollte mindestens 7-10 Stunden nach der ersten täglichen Behandlung erfolgen.

Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden. In Abbildung 1 am Ende dieses Abschnitts finden Sie ein Beispiel für die präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen.

b. Akute Behandlung von Clusterkopfschmerzen

Jede selbstverabreichte Behandlung sollte aus drei 2-Minuten-Stimulationen bestehen, die nacheinander zu Beginn des Clusterkopfschmerzes oder der Symptome angewendet werden.

Wenn die Clusterkopfschmerz-Attacke dadurch nicht aufhört, können Sie 3 Minuten nach der ersten Behandlung drei weitere 2-Minuten-Stimulationen durchführen.

Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden. In Abbildung 2 am Ende dieses Abschnitts finden Sie ein Beispiel für die akute Behandlung einer Attacke.



c. Präventive Behandlung von Migräne

Drei selbstverabreichte Behandlungen, bestehend aus zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, sollten täglich angewendet werden.

Die erste tägliche Behandlung sollte innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen erfolgen. Die zweite tägliche Behandlung sollte mittags angewendet werden. Die dritte tägliche Behandlung sollte am Abend angewendet werden.

Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden. In Abbildung 3 am Ende dieses Abschnitts finden Sie ein Beispiel für die präventive Behandlung von Migräne.

d. Akute Behandlung von Migräne

Jede selbstverabreichte Behandlung sollte aus zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen bestehen, die zu Beginn der Schmerzen angewendet werden. Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden.

Wenn der Schmerz 20 Minuten nach Beginn der ersten Behandlung nicht abgenommen hat, können Sie eine zusätzliche Behandlung mit zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen verabreichen.

Wenn Sie 2 Stunden nach Beginn der ersten Behandlung nicht schmerzfrei sind, können Sie eine dritte Behandlung mit zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen verabreichen.

In Abbildung 4 am Ende dieses Abschnitts finden Sie ein Beispiel für die akute Behandlung einer Migräne.

HINWEIS: Die Länge jeder Stimulation, 2 Minuten, bietet ausreichend Zeit für die korrekte Positionierung des gammaCore-Geräts und für die Einstellung der entsprechenden Intensität.

HINWEIS: Achten Sie darauf, dass beide Stimulationsflächen während der Stimulation die Haut berühren. Es kann hilfreich sein, die Behandlung im Spiegel zu beobachten, bis Sie mit dem Gerät und seiner korrekten Positionierung vertraut sind.

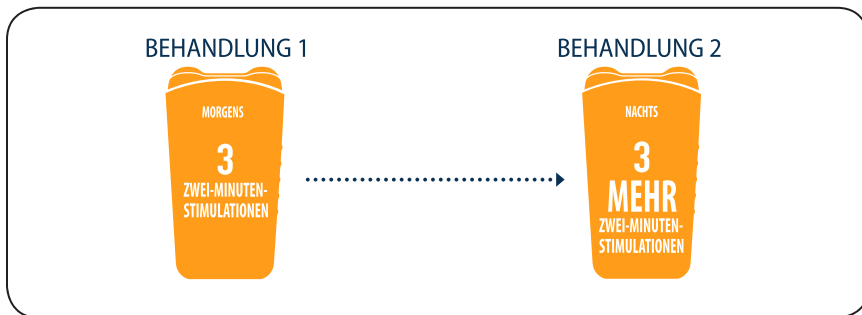
10. Entfernen Sie das Gerät nach jeder Stimulation. Nach Abschluss der Stimulation zeigt das Gerät die restliche Anzahl von Stimulationen und die verbleibenden Tage sowie die letzte Intensität an, bevor es sich automatisch ausschaltet.

HINWEIS: Eine Stimulation stoppt automatisch nach 2 Minuten. Das Gerät piept zweimal kurz und beendet die Stimulation automatisch.

HINWEIS: Die verbleibenden Tage und Stimulationen werden beim Einschalten des Gerätes angezeigt. Stellen Sie jedoch sicher, die Intensität nicht höher als auf drei (3) zu stellen, bis Sie eine Stimulation vorbereiten. Das Gerät zählt jedes Mal, wenn die Stimulationsintensität höher als drei (3) ist, als eine Stimulation. Das Gerät hat eine begrenzte Anzahl an verfügbaren Stimulationen, die es innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums abgeben kann.

11. Zur Reinigung des Geräts die Gelrückstände auf den Stimulationsflächen mit einem weichen, trockenen Tuch abwischen (siehe Abschnitt 13).
12. Entfernen Sie Gelrückstände auf Ihrem Hals mit einem Stoff- oder Papiertuch. Das Gel darf nicht auf der Haut zurückbleiben, da es bei manchen Personen Hautirritationen verursachen kann.
13. Setzen Sie die Schutzkappe nach dem Gebrauch wieder auf das Gerät.

Abbildung 1. Präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen*



*Die erste Behandlung besteht aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, die innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen auf jeder Seite des Halses angewendet werden. Eine zweite Behandlung, bestehend aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, sollte mindestens 7-10 Stunden nach der ersten täglichen Behandlung angewendet werden.

Abbildung 2. Akute Behandlung von Clusterkopfschmerzen*



*Die erste Behandlung besteht aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, die nach dem Aufwachen auf jeder Seite des Halses zu Beginn der Clusterkopfschmerzen oder der Symptome angewendet werden. Wenn 3 Minuten nach der ersten Behandlung noch Schmerzen vorhanden sind, kann eine zweite Behandlung von drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen angewendet werden. Sie können bis zu 4 Attacken pro Tag behandeln. Überschreiten Sie jedoch nicht 24 Stimulationen pro Tag.

Abbildung 3. Präventive Behandlung von Migräne*



*Die erste Behandlung besteht aus zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, die innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen auf jeder Seite des Halses angewendet werden. Eine zweite Behandlung, bestehend aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, sollte gegen Mittag angewendet werden. Eine dritte Behandlung, bestehend aus drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, sollte am Abend angewendet werden.

Abbildung 4. Akute Behandlung von Migräne*



*Die erste Behandlung besteht aus zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen, die auf jeder Seite des Halses zu Beginn der Schmerzen oder der Symptome angewendet werden. Wenn der Schmerz 20 Minuten nach Beginn der ersten Behandlung nicht abgenommen hat, können Sie eine zusätzliche Behandlung mit zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen verabreichen. Wenn Sie 2 Stunden nach Beginn der ersten Behandlung nicht schmerzfrei sind, können Sie eine dritte Behandlung mit zwei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen verabreichen.

13. REINIGUNG

- Reinigen Sie das Gerät nach jedem Gebrauch, indem Sie das Gehäuse und die Stimulationsflächen mit einem weichen, trockenen Tuch vorsichtig abwischen, um Gelrückstände zu entfernen.
- Stecken Sie die Schutzkappen nach Gebrauch wieder auf das Gerät, um die Stimulationsflächen vor Schmutz, Ablagerungen oder Beschädigungen zu schützen.



SICHERHEITSHINWEISE:

- Tauchen Sie das Gerät nicht in Wasser ein, da es nicht wasserfest ist.
- Verwenden Sie zur Reinigung des Gerätes weder Seife, Handdesinfektionsmittel, Waschmittel noch sonstige Reinigungsmittel.

14. PRODUKTHANDHABUNG

Betriebsbedingungen - gammaCore Sapphire™

- Temperaturbereich: 0 °C bis 38 °C (32 °F bis 100 °F)
- Feuchtigkeit: 10 % bis 90 %
- Luftdruck: 80 bis 101 kPa
- Höhe über N.N.: Unter 2.000 m verwenden
- Maximale Leistung: 30 V (Spitze), 60 mA (Spitze)
- Lastimpedanz: 450 bis 550 Ohm
- Das gammaCore-Gerät erzeugt ein elektrisches Signal, das aus fünf 5.000-Hz-Impulsen besteht, die sich mit einer Frequenz von 25 Hz wiederholen. Die Wellenform des gammaCore-Impulses ähnelt einer Sinuskurve.

Betriebsbedingungen – Ladestation

- Temperaturbereich: 0 °C bis 38 °C (32 °F bis 100 °F)
- Feuchtigkeit: 10 % bis 90 %
- Luftdruck: 80 bis 101 kPa
- Höhe über N.N.: Unter 2.000 m verwenden
- Verwenden Sie die Ladestation nur in Innenräumen
- Stellen Sie keine Gegenstände außer dem gammaCore-Gerät auf die Ladefläche
- Maximale Leistung: 5,5 V DC, 5 W
- Input: 100 bis 240 V AC, 50 bis 60 Hz, 0,4 A max

Lager- und Transportbedingungen

- Das gammaCore-Gerät sollte bei Zimmertemperatur trocken aufbewahrt werden.
- Temperaturbereich: 0 °C bis 38 °C (32 °F bis 100 °F)
- Feuchtigkeit: 10 % bis 90 %
- Luftdruck: 80 bis 101 kPa
- Stecken Sie die Schutzkappe nach jeder Anwendung wieder auf.
- Bewahren Sie das Gerät so auf (z. B. in einer Schublade oder einem Regal), dass die Schutzkappen nicht verschoben werden oder versehentlich abfallen.

Lebenszeit des Geräts

- Die Lebenszeit des gammaCore beträgt 3 Jahre ab Herstellungsdatum (das Verfalldatum ist auf der Packungsaufschrift angegeben).
- Das Elektroden-Gel ist 5 Jahre haltbar.

15. FEHLERBESEITIGUNG

gammaCore schaltet sich nicht ein

- Das gammaCore-Gerät ist entladen. Laden Sie das gammaCore-Gerät auf, indem Sie das Gerät in die Ladeschale setzen (siehe Abschnitt 10).
- Starten Sie das gammaCore-Gerät neu. Schalten Sie das gammaCore-Gerät aus und wieder ein.
- Kontaktieren Sie den electroCore-Kundenservice.

gammaCore lädt nicht

- Wenn „Er“ angezeigt wird, entfernen Sie das gammaCore-Gerät aus der Ladeschale und setzen Sie es wieder ein.
- Wenn „Un“ angezeigt wird, entfernen Sie das gammaCore-Gerät aus der Ladeschale und setzen Sie es wieder ein. Wenn „Un“ weiterhin angezeigt wird, wackeln Sie am in der Ladeschale befindlichen Gerät.
- Vergewissern Sie sich, dass das Ladekabel an eine spannungsführende Steckdose angeschlossen ist.
- Vergewissern Sie sich, dass das Ladekabel an der Ladeschale angeschlossen ist.

Das gammaCore-Gerät hat keine Stimulation/Tage mehr übrig

- Laden Sie das gammaCore-Gerät mit einer gammaCore Refill Card nach. Wenden Sie sich bei Bedarf an den electroCore-Kundenservice, um eine Refill Card zu bestellen.

16. PRODUKTENTSORGUNG























Gemäß geltenden Bestimmungen müssen elektrische und elektronische Geräte einschließlich gebrauchter und ungebrauchter Medizingeräte auf bestimmte Weise entsorgt werden. Ein Produkt, das nach Gebrauch verunreinigt sein oder Chemikalien oder Bestandteile enthalten kann, die eine Gefahr für Menschen oder die Umwelt darstellen können, muss in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgt werden. Kontaktieren Sie bei Fragen zur geeigneten Entsorgung des Gerätes den electroCore-Kundenservice.

HINWEIS: Das gammaCore-Gerät enthält eine Lithiumbatterie, die vom Benutzer nicht herausgenommen werden kann.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

17. ERKLÄRUNG DER SYMBOLE UND NOMENKLATUR

	Verfalldatum		Bedienungsanleitung befolgen
	Chargennummer		Hersteller
	Katalognummer/Referenznummer	IP22	Schutz gegen feste Fremdkörper mit Durchmesser $\geq 12,5$ mm und Schutz gegen Tropfwasser bei Neigung bis zu 15°
	Stromschlaggefahr		Anwendungsteil Typ BF
	Seriennummer		Lagertemperatur
	Nicht steril	xyyyGzzzzz (Verpackungs- aufschrift)	Herstellungsdatum auf dem Verpackungsetikett, mit yy als Jahr der Herstellung, z. B. bedeutet 2518G1001, dass das Herstellungsjahr 2018 ist
	WARNUNG Nichtbefolgung der Anweisungen kann zu schweren Verletzungen oder dem Tod des Patienten oder Benutzers führen		Nichtionisierende elektromagnetische Strahlung
	SICHERHEITSHINWEIS Nichtbefolgung der Anweisungen kann zu Schäden an der Ausrüstung oder einer Verschlechterung der Behandlungsqualität führen		Atmosphärischer Druck, Bereich
	Siehe Gebrauchsanweisung		Relative Luftfeuchtigkeit, Bereich
	Informationen oder zusätzlich verfügbare Informationen		MR-unsicher
	Getrennte Sammlung von Abfällen von elektrischen und elektronischen Geräten		Zugelassener Vertreter

18. BESTELLINFORMATIONEN

Nur mit ärztlicher Genehmigung.

Katalog-Nr.	Beschreibung
10016-20302	gammaCore Sapphire, 31-Tage-Starterkit
10016-20303	gammaCore Sapphire, 93-Tage-Starterkit
10016-23131	gammaCore Sapphire, 31-Tage-Refill Kit
10016-23193	gammaCore Sapphire, 93-Tage-Refill Kit
40000-00103	gammaCore Leitfähiges Gel

19. PRODUKTBESTELLUNGEN UND -RÜCKSENDUNGEN

Um mehr über das Bestellen von gammaCore zu erfahren, rufen Sie den electroCore-Kundenservice an.

Anfragen zur Rückgabe eines Geräts, einschließlich eines nicht funktionierenden Geräts, sollten an den electroCore-Kundenservice gesendet werden.

In Abschnitt 25 finden Sie Kontaktinformationen des electroCore-Kundenservices.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN FÜR ÄRZTE UND MEDIZINISCHES PERSONAL

20. PRODUKTBESCHREIBUNG

gammaCore Sapphire™ (nicht-invasiver Vagusnervstimulator) ist ein tragbares Mehrzweck-Handgerät, das aus einer wiederaufladbaren Batterie, einer Signalerzeugungs- und -verstärkungselektronik und einer Bedienungstaste zur Steuerung der Signalamplitude durch den Patienten besteht. Das Gerät liefert sichtbare (Display) und hörbare Informationen (Piepton) zum Geräte- und Stimulationsstatus. Zwei runde Oberflächen aus Edelstahl, die die Hautkontaktoberflächen bilden („Stimulationsflächen“), ermöglichen die Erzeugung eines systemgebundenen elektrischen Signals. Der Patient trägt für eine ununterbrochene Leiterbahn von den Stimulationsflächen zu der Haut am Hals ein durch electroCore zugelassenes Gel auf die Stimulationsflächen auf. Tuben mit durch electroCore zugelassenem Gel werden zu diesem Zweck mit jedem gammaCore Starterkit und -Refill Kit mitgeliefert. Die Stimulationsflächen werden bei Nichtgebrauch abgedeckt.



Das gammaCore-Gerät erzeugt ein elektrisches Niederspannungssignal aus fünf 5.000-Hz-Impulsen, die sich mit einer Frequenz von 25 Hz wiederholen. Die Wellenform der Impulse des gammaCore-Geräts ähnelt einer Sinuskurve mit einer Scheitelspannung von 24 Volt, wenn das Gerät an der Haut aufliegt, und einem maximalen Ausgangsstrom von 60 mA.

Das Signal wird durch die Haut des Halses zum Vagusnerv übertragen. Mit dem gammaCore-Gerät kann der Patient die Position und die Stimulationsintensität, wie durch den Arzt angeordnet, anpassen. Jede Stimulation ist so konzipiert, dass sie für 2 Minuten angewendet wird, wonach das Gerät die Stimulation automatisch beendet. Jedes Gerät eignet sich für mehrere Behandlungen (siehe Abschnitt 12).

Das gammaCore-Gerät liefert bis zu 30 Stimulationen innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums (siehe Abschnitt 12). Sobald die maximale Tagesanzahl der Behandlungen erreicht ist, unterbricht das Gerät die Stimulationen bis zum nachfolgenden 24-Stunden-Zeitraum. Zum Laden des gammaCore-Geräts wird eine Ladestation mitgeliefert.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

21. WARNUNGEN UND SICHERHEITSHINWEISE

	Warnhinweise sind Anweisungen, deren Nichtbeachtung zu schweren Verletzungen oder zum Tod des Anwenders oder des Patienten führen kann.
	Sicherheitshinweise sind Anweisungen, deren Nichtbeachtung zu Schäden des Gerätes oder zur Minderung der Behandlungsqualität führen kann.



Warnhinweise

- Die Langzeitfolgen der chronischen Verwendung von gammaCore (nVNS) wurden nicht untersucht.
- Die Sicherheit und die Wirksamkeit von gammaCore wurden bei den nachfolgend aufgeführten Patienten nicht untersucht. Aus diesem Grund ist das Gerät NICHT indiziert für:
 - o Patienten mit einem aktiven implantierten Medizinprodukt, wie z. B. einem Herzschrittmacher, Hörimplantat oder sonstigem implantierten elektronischen Gerät
 - o Patienten mit einer diagnostizierten Gefäßverengung (Karotisatherosklerose)
 - o Patienten, bei denen der Vagusnerv bei einer Operation durchtrennt wurde
 - o Pädiatrische Patienten
 - o Schwangere
 - o Patienten mit aktivem Krebs oder Krebs in Remission
 - o Patienten mit klinisch signifikanter Hypertonie, Hypotonie, Bradykardie oder Tachykardie
 - o Patienten mit einer abnormalen Halsanatomie
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte von Hirntumoren
 - o Patienten mit Aneurysmen
 - o Patienten mit „Blutung oder Kopftrauma“
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte einer kardialen Grunderkrankung oder arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung, einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz, bekannter schwerer koronarer Herzkrankheit oder kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt (innerhalb von 5 Jahren)
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte von längerem QT-Intervall oder Arrhythmie
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte eines abnormalen Baseline-EKGs (z. B. Herzblock 2. oder 3. Grades, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, kürzlich aufgetretene ventrikuläre Tachykardie oder ventrikuläre Fibrillation oder klinisch signifikante ventrikuläre Extrasystole)
 - o Patienten mit unkontrolliertem Hypertonus
 - o Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen
- **Patienten dürfen das gammaCore-Gerät nicht verwenden:**
 - o Beim Autofahren, bei der Bedienung von Maschinen oder während Tätigkeiten, die eine Verletzungsgefahr bergen
 - o Wenn bei ihnen am Hals oder in der Nähe des Halses ein metallisches Gerät wie ein Stent, eine Knochenplatte oder eine Knochenschraube implantiert wurde. Die Patienten müssen Ihren Arzt über sämtliche geplanten Operationen informieren, bei denen gegebenenfalls Implantate eingesetzt werden

- o In der Nähe von Mikrowellen emittierenden Geräten, Magnetresonanztomographie-, Radiofrequenzchirurgie- oder Computertomographie-Maschinen
- o In einer explosionsfähigen Umgebung oder in Gegenwart entzündlicher Gasgemische
- o Wenn sie eine offene Wunde, Hautausschlag, eine Infektion, Schwellungen, Schnitte, Geschwüre, Arzneimittelpflaster oder Operationsnarben an der Behandlungsstelle am Hals haben
- o Wenn ihre Haut feucht ist, sie sich im Wasser befinden oder gerade aus dem Wasser (z. B. Dusche, Badewanne, Pool usw.) gestiegen sind
- o Wenn sie gleichzeitig ein anderes Gerät (z. B. TENS-Gerät, Muskelstimulator) oder ein tragbares elektronisches Gerät (z. B. Handy) benutzen



Sicherheitshinweise

- Vor der Anwendung oder Verschreibung des gammaCore-Geräts sollte der Arzt alle Anweisungen und Beschriftungen lesen und verstehen.
- Das gammaCore-Gerät darf nicht außerhalb seines vorgesehenen Anwendungsbereichs verwendet werden. Bitte beachten Sie alle Warn- und Sicherheitshinweise.
- Im Folgenden zusammengefasste klinische Studien zur akuten Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit episodischem Clusterkopfschmerz mit gammaCore haben drei aufeinanderfolgende 2-minütige Stimulationen bewertet, die zu Beginn des Clusterschmerzes oder der Symptome angewendet wurden. Wenn die Clusterkopfschmerz-Attacke nicht aufhört, können weitere drei aufeinanderfolgende 2-Minuten-Stimulationen, 3 Minuten nach der ersten Behandlung, angewendet werden. Die Behandlungen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden.
- Klinische Studien für die akute Behandlung von Migränekopfschmerz, die unten zusammengefasst sind, haben zwei aufeinanderfolgende 2-minütige Stimulationen bewertet, die innerhalb von 20 Minuten nach dem Beginn von Migräneschmerzen angewendet wurden. Wenn die Migränekopfschmerz-Attacke nicht nach 15 Minuten aufhört, können weitere zwei aufeinanderfolgende 2-Minuten-Stimulationen angewendet werden. Wenn 2 Stunden nach dem Beginn des Migränekopfschmerzes noch Schmerzen vorhanden sind, kann eine dritte Behandlung von zwei aufeinanderfolgenden 2-Minuten-Stimulationen angewendet werden. Die Anwendung von mehr als sechs Stimulationen pro Tag zur akuten Behandlung von Migränekopfschmerzen wurde nicht bewertet.
- Klinische Studien für die präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen, die unten zusammengefasst sind, haben die tägliche Anwendung von drei aufeinander folgenden 2-Minuten-Stimulationen innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen und zusätzlichen drei 2-Minuten-Stimulationen innerhalb von 7-10 Stunden danach bewertet.
- Der Arzt sollte die Patienten in Bezug auf die ordnungsgemäße Verwendung des gammaCore-Geräts schulen und sie über alle potenziellen Risiken und Komplikationen im Hinblick auf die Behandlung aufklären. Darüber hinaus sollte er dem Patienten die begleitende Gerätedokumentation zur Verfügung stellen.
- Verwenden Sie nur ein von ElectroCore für die Anwendung mit gammaCore zugelassenes Gel. Beim electroCore-Kundenservice erhalten Sie ein von electroCore zugelassenes Gel, das zusammen mit dem Gerät verwendet werden kann.
- Patienten müssen Schmuckstücke, die die Behandlungsstelle berühren können (Halsketten, Ohrringe usw.), vor der Behandlung mit gammaCore entfernen.
- Das gammaCore-Gerät sollte nicht über oder auf dem Kopf, direkt in den Augen, vor dem Mund, auf der Brust oder dem oberen Rücken oder im Bereich des Herzens angewendet werden.
- Der Arzt muss Patienten, die das gammaCore-Gerät verwenden, anweisen, ihn über sämtliche Änderungen ihres Gesundheitszustandes zu informieren. Basierend auf den neuen gesundheitlichen Informationen des Patienten muss der Arzt erneut überprüfen, ob der Patient für die Behandlung mit dem gammaCore-Gerät geeignet ist.

Der Arzt muss den Patienten über folgende Punkte informieren:

- **Das gammaCore-Gerät darf nicht verwendet werden:**
 - o Wenn die Behandlungsstelle eine offene Wunde, einen Ausschlag, eine Infektion, eine Schwellung, kanzeröse Läsionen, Wirkstoffpflaster oder eine abnorme Anatomie aufweist
 - o Wenn das Gerät beschädigt wurde, das Gehäuse gesprungen ist oder beschädigt zu sein scheint, oder wenn beim Einschalten des Geräts auf der Anzeige „E7“ erscheint
 - o Wenn die Haut des Patienten feucht ist
 - o Gleichzeitig mit anderen therapeutischen Geräten (z. B. TENS-Einheit, Muskelstimulator)
- **Pflege des gammaCore-Geräts**

Die Patienten sollten angewiesen werden:

 - o Das gammaCore-Gerät an einem sicheren Ort außerhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren.
 - o Das Gerät nicht nach seinem Verfalldatum zu verwenden. Das Verfalldatum ist auf der Geräteverpackung angegeben.
 - o Das gammaCore-Gerät auszuschalten, wenn es nicht benutzt wird. Wenn das Gerät nicht ausgeschaltet ist, kann sich die Batterie entleeren, wodurch das Gerät bei Gebrauchsbedarf evtl. nicht einsatzbereit ist. Wenn die Batterie leer ist, zum Aufladen in die Ladestation legen.
 - o Sich an den electroCore-Kundenservice zu wenden, wenn das Gerät nicht funktioniert. Es sollte nicht versucht werden, das Gehäuse zu öffnen, die Batterie auszutauschen oder das Gerät zu reparieren oder umzubauen.
 - o Das gammaCore-Gerät nicht in Wasser zu tauchen und es vor Spritzwasser, Wasser und anderen Flüssigkeiten, einschließlich Reinigungsmitteln, zu schützen. Feuchtigkeit kann das Gerät beschädigen.
 - o Das Gerät nicht extrem hohen oder niedrigen Temperaturen außerhalb des Bereichs zwischen 0 °C und 38 °C (32 ° bis 100 °F) aussetzen, da dies dazu führen kann, dass das Gerät nicht ordnungsgemäß funktioniert.
 - o Das Gerät nicht zu zerschneiden oder durchzubohren und es keinem Feuer aussetzen.
 - o Dass das gammaCore-Gerät besonderen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Anleitung zur elektromagnetischen Verträglichkeit (EMV) unterliegt und gemäß den EMV-Informationen im Abschnitt 24 gehandhabt werden muss.
 - o Dass tragbare und mobile RF-Kommunikationsgeräte zu Störungen des gammaCore-Geräts führen (siehe Abschnitt 24) können.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

22. KLINISCHE STUDIEN

Klinische Daten, die die Sicherheit und Wirksamkeit von gammaCore für die akute Behandlung von episodischen Clusterkopfschmerzen belegen, liegen aus zwei prospektiven, doppelblinden, schein-kontrollierten, randomisierten klinischen Studien (ACT1 und ACT2) vor.

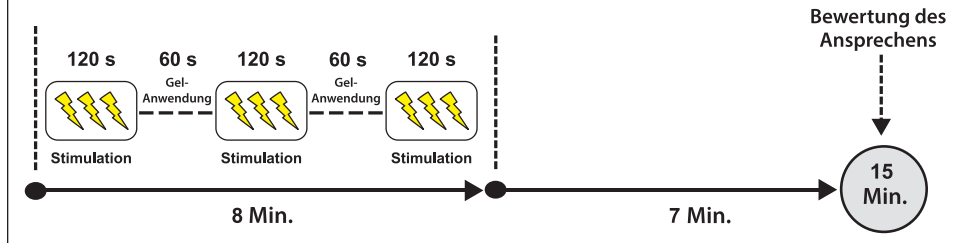
Zusammenfassung

In beiden Studien zeigte gammaCore keine signifikante Verbesserung gegenüber einer Scheinbehandlung (Placebo) in der Gesamtpatientenpopulation, einschließlich Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz (eCH) und chronischem Clusterkopfschmerz (cCH). In beiden Studien gab es eine signifikante Verbesserung gegenüber der Scheinbehandlung, die bei Patienten mit eCH, aber nicht bei cCH, nachgewiesen wurde, was sich auf die Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation auswirkte.

Studie 1: gammaCore zur akuten Behandlung von episodischen Clusterkopfschmerzen Die ACT1-Studie

In der ACT1-Studie wurden die Teilnehmer angewiesen, ihre Clusterkopfschmerz-Attacke zu Beginn des Schmerzes mit drei 2-minütigen Stimulationen zu behandeln (Abbildung 5).

Abbildung 5. ACT1-Behandlungsprotokoll



Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Demographische Daten

In der ACT1-Studie wurden insgesamt 150 Patienten mit Clusterkopfschmerzen untersucht. Insgesamt hatten 101 der Patienten eCH und 49 cCH. Allgemeine demografische Daten finden Sie in Tabelle 1.

Tabelle 1. Demographische Daten zu ACT1

Charakteristika	Nach Behandlungsgruppe (N = 150)		Nach Kohorte (N = 150)	
	nVNS (n = 73)	Scheinbeh. (n = 77)	eCH-Kohorte (n = 101)	cCH-Kohorte (n = 49)
Alter (J), Mittelwert \pm SD	47,1 \pm 13,5	48,6 \pm 11,7	48,4 \pm 12,5	46,8 \pm 13,0
Männlich, Anz. (%)	59 (80,8)	67 (87,0)	84 (83,2)	42 (85,7)
Ethnie, Anz. (%)				
Asiatisch	4 (5,5)	1 (1,3)	4 (4,0)	1 (2,0)
Schwarz	5 (6,9)	7 (9,1)	9 (8,9)	3 (6,1)
Weiß	63 (86,3)	68 (88,3)	87 (86,1)	44 (89,8)
Ohne	1 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,0)	1 (2,0)
Dauer der letzten CH-Attacke (min), Mittelwert \pm SD	86 \pm 119	64 \pm 71	76,5 \pm 104,4	68,9 \pm 75,0
CH-Typ, Anz. (%)				
eCH	50 (68,5)	51 (66,2)	101 (100,0)	0
cCH	23 (31,5)	26 (33,8)	0	49 (100,0)
Zur Behandlung von CH verwendete Medikamente, Anz. (%)				
Triptane	42 (57,5)	54 (70,1)	68 (67,3)	28 (57,1)
Sauerstoff	31 (42,5)	29 (37,7)	37 (36,6)	23 (46,9)
Leichte Analgetika	13 (17,8)	16 (20,8)	16 (15,8)	13 (26,5)
Betäubungsmittel	4 (5,5)	4 (5,2)	5 (5,0)	3 (6,1)
Prophylaktische Medikamente	42 (57,5)	60 (77,9)	65 (64,4)	37 (75,5)
Verapamil	11 (15,1)	20 (26,0)	25 (24,8)	6 (12,2)
Lithium	3 (4,1)	3 (3,9)	4 (4,0)	2 (4,1)
Topiramat	2 (2,7)	7 (9,1)	5 (5,0)	4 (8,2)
Kortikosteroide	11 (15,1)	8 (10,4)	15 (14,9)	4 (8,2)
Andere	21 (28,8)	28 (36,4)	28 (27,7)	21 (42,9)
Keine	4 (5,5)	2 (2,6)	5 (5,0)	1 (2,0)

Abkürzungen: cCH, chronischer Clusterkopfschmerz; CH, Clusterkopfschmerz; eCH, episodischer Clusterkopfschmerz; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation; SD, Standardabweichung.

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der ACT1-Studie war der Prozentsatz der Patienten, die 15 Minuten nach Behandlungsbeginn mit gammaCore für den ersten behandelten CH-Anfall in der Studie leichte oder keine Schmerzen berichteten; Notfallmedikation innerhalb von 60 Minuten galt als ein Behandlungsmisserfolg.

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt in der Gesamtpopulation betrugen in der nVNS-Gruppe 26,7 % und in der Scheingruppe 15,1 %, was nicht signifikant war ($P = 0,1$). In Subgruppenanalysen wurde mit nVNS (34,2 %) eine signifikant höhere Ansprechrate als mit der Scheinbehandlung (10,6 %) für die eCH-Kohorte nachgewiesen ($P < 0,01$) aber nicht für die cCH-Kohorte (nVNS, 13,6 %; Schein, 23,1 %; $P = 0,48$). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 2.

Wichtige zusätzliche Endpunkte

Anhaltende Behandlungsansprechraten (definiert als der Anteil von Patienten mit leichten oder keinen Schmerzen ohne die Verwendung von Notfallmedikation über 60 Minuten nach Behandlungsbeginn für die erste CH-Attacke) für die Gesamt- und die eCH-Kohortenpopulation waren signifikant höher bei nVNS als bei der Scheinbehandlung (Gesamt: nVNS, 26,7 %; Schein, 12,3 %; $P = 0,04$; eCH: nVNS, 34,2 %; Schein, 10,6 %; $P < 0,01$). Für die cCH-Kohorte waren die anhaltenden Ansprechraten zwischen den Gruppen vergleichbar (nVNS, 13,6 %; Schein, 15,4 %; $P = 1,0$). Die Schmerzintensitäten nach 15 Minuten nach der Behandlung bei allen CH-Attacken unterschieden sich nicht signifikant zwischen der nVNS- und der Scheinbehandlungsgruppe (insgesamt: nVNS, 2,1; Schein, 2,0; $P = 0,04$; eCH: nVNS, 2,0; Schein, 2,0; $P = 1,0$; cCH: nVNS, 2,3; Schein, 1,9; $P = 0,2$). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 2.

Der Anteil der Teilnehmer Probanden in der eCH-Kohorte, aber nicht in der cCH-Kohorte oder der Gesamtpopulation, die Responder nach 15 Minuten (leichte oder keine Schmerzen) für ≥ 50 % der Gesamtzahl der behandelten Attacken waren, war mit nVNS signifikant höher als mit der Scheinbehandlung (insgesamt: nVNS, 26,7 %; Schein, 20,6 %; $P = 0,41$; eCH: nVNS, 34,2 %; Schein, 14,9 %; $P = 0,04$; cCH: nVNS, 13,6 %; Schein, 30,8 %; $P = 0,19$). In ähnlicher Weise waren die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich die Änderung der Dauer der ersten Attacke in der Doppelblindphase zugunsten der nVNS und signifikant in der Gesamtbevölkerung (-9,5 Minuten; $P = 0,03$) und eCH-Kohorte (-14,4 Minuten; $P = 0,03$), aber nicht in der cCH-Kohorte (1,0 Minuten; $P = 0,69$). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 2.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Tabelle 2. Wichtige Endpunkte in der ACT1-Studie (mITT-Population, sofern nicht anders angegeben)

Endpunkt	Alle Teilnehmer		eCH Kohorte		cCH-Kohorte	
	NVNS (n = 60)	Schein (n = 73)	NVNS (n = 38)	Schein (n = 47)	NVNS (n = 22)	Schein (n = 26)
Primärer Endpunkt (alle Teilnehmer)						
Ansprechrate (%) ^a	26,7 (16/60)	15,1 (11/73)	34,2 (13/38)	10,6 (5/47)	13,6 (3/22)	23,1 (6/26)
95-%-KI	16,1, 39,7	7,8, 25,4	19,6, 51,4	3,6, 23,1	2,9, 34,9	9,0, 43,7
P-Wert	0,1		< 0,01		0,48	
Sekundäre Endpunkte (alle Teilnehmer)						
Anhaltende Behandlung Ansprechrate (%) ^a	26,7 (16/60)	12,3 (9/73)	34,2 (13/38)	10,6 (5/47)	13,6 (3/22)	15,4 (4/26)
95-%-KI	16,1, 39,7	5,8, 22,1	19,6, 51,4	3,6, 23,1	2,9, 34,9	4,3, 34,9
P-Wert	0,04		< 0,01		1,0	
Schmerzniveau, ^b Mittelwert	2,1	2,0	2,0	2,0	2,3	1,9
95-%-KI	1,9, 2,3	1,8, 2,2	1,8, 2,3	1,8, 2,3	1,9, 2,6	1,6, 2,3
P-Wert	0,04		1,0		0,2	
Andere Endpunkte						
Teilnehmer, die nach 15 min Responder für ≥ 50 % ihrer behandelten Attacken in der Doppelblind-Phase waren(%) ^a	26,7 (16/60)	20,6 (15/73)	34,2 (13/38)	14,9 (7/47)	13,6 (3/22)	30,8 (8/26)
95-%-KI	16,1, 39,7	12,0, 31,6	19,6, 51,4	6,2, 28,3	2,9, 34,9	14,3, 51,8
P-Wert	0,41		0,04		0,19	
Änderung der Dauer von Attacken von der Baseline bis zur ersten Attacke in der Doppelblind-Phase (min), ^{c,d} Mittelwert ± SD	-9,5 ± 51,8	12,8 ± 45,5	-14,4 ± 59,5	16,3 ± 51,5	1,0 ± 28,6	5,4 ± 29,2
n (beobachtete Fälle)	n = 41	n = 53	n = 28	n = 36	n = 13	n = 17
95-%-CI	-25,8, 6,9	0,2, 25,3	-37,4, 8,7	-1,1, 33,7	-16,3, 18,3	-9,7, 20,4
P-Wert	0,03		0,03		0,69	

Abkürzungen: cCH, chronischer Clusterkopfschmerz; CI, Konfidenzintervall; eCH, episodischer Clusterkopfschmerz; mITT, modifizierte Intent-to-treat; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation; SD, Standardabweichung.

^aKeine Notfallmedikation bis 60 Minuten nach Behandlungsbeginn; P-Werte ergeben sich aus dem exakten Fisher-Test (wenn ≥ 1 Zellen eine erwartete Häufigkeit von ≤ 5 hatten) oder dem Chi-Quadrat-Test.

^bLineare Mixed-Effect-Regressionsmodelle wurden verwendet, um die mittleren Intensitäten der Behandlungsgruppen zu vergleichen, um wiederholte Messungen pro Teilnehmer zu berücksichtigen.

^cAttacken mit einer Dauer von > 180 min wurden nach den Kriterien der **Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen** ausgeschlossen; P-Werte stammen aus dem t-Test.

^dVeränderung seit der letzten Attacke vor der Randomisierung (basierend auf der Erinnerung des Teilnehmers) bis zur ersten Attacke in der Doppelblind-Phase (basierend auf objektiven Aufzeichnungen).

Sicherheit

gammaCore erwies sich in dieser Studie als sicher und gut verträglich. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse verlief mild und war vorübergehend und trat während der Zeit der aktiven Behandlung auf. Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde als gerätespezifisch betrachtet. Vollständige Details finden Sie in Tabelle 3.

Tabelle 3. ACT1 Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs) und unerwünschten Geräteauswirkungen (ADEs) (Alle behandelten Patienten)

AEs und ADEs	Doppelblind Phase		Open-Label Phase
	nVNS (n = 73)	Schein (n = 77)	nVNS (n = 128)
Teilnehmer mit ≥ 1 AE, Anz. (%)	18 (24,7)	31 (40,3)	42 (32,8)
Teilnehmer mit ≥1 schwerwiegendem AE, Anz. (%)	1 (1,4) ^{a,b}	0	5 (3,9) ^{b,c}
Teilnehmer mit ≥ 1 ADE, Anz. (%)	11 (15,1)	24 (31,2)	18 (14,1)
ADEs, die bei ≥ 5 % der Teilnehmer in einer Behandlungsgruppe auftraten, Anz. (%)			
Reaktionen an der Applikationsstelle			
Brennen/Kribbeln/Schmerzen/Stechen	2 (2,7)	7 (9,1)	4 (3,1)
Hautreizung/Rötung/Erythem	0	9 (11,7)	2 (1,6)
Störung des Bewegungsapparates			
Abfallende/ziehende/zuckende Lippen oder Gesichtszüge	8 (11,0)	0	9 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems			
Dysgeusia/metallischer Geschmack	0	7 (9,1)	2 (1,6)

Abkürzungen: ADE, unerwünschter Geräteeffekt; AE, unerwünschtes Ereignis; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation.

^aSchweres AE von Clusterkopfschmerzen (2 Vorkommen).

^bSchwerwiegende AEs wurden nicht als mit dem Studiengerät in Verbindung stehend betrachtet.

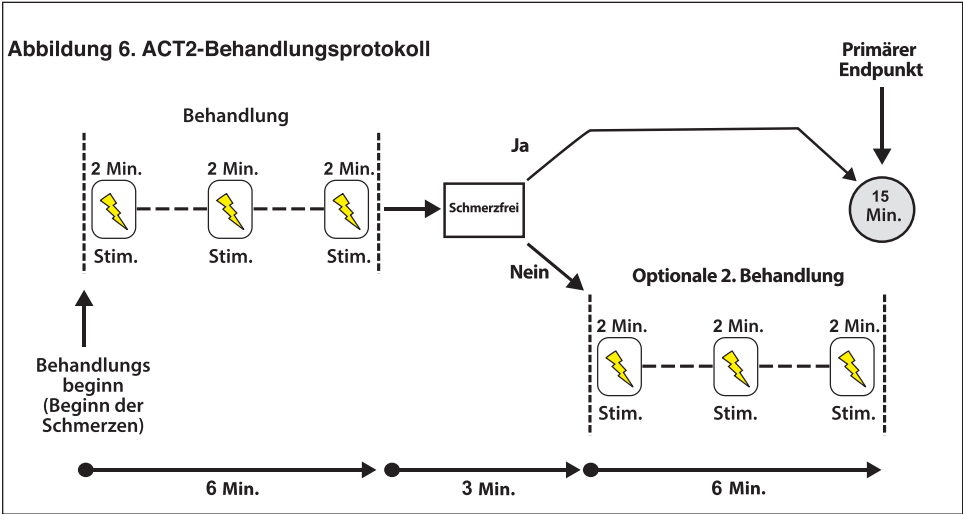
^cZu den schwerwiegenden AEs gehörten Clusterkopfschmerzen (1 Vorkommen; 1 Teilnehmer); Clusterkopfschmerz sowie wie mehrere tiefe Venenthrombosen der linken Extremität, Bauchaortenaneurysma, Pneumonie, Anasarka, akutes respiratorisches Versagen und Harnröhrentrauma (jeweils 1 Vorkommen bei demselben Teilnehmer); mesenteriale Ischämie (1 Vorkommen; 1 Teilnehmer); Bandscheibenvorfall (1 Vorkommen; 1 Teilnehmer); und Harnleiterstein (1 Vorkommen; 1 Teilnehmer).

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Studie 2: gammaCore zur akuten Behandlung von chronischem und episodischem Clusterkopfschmerz Die ACT2-Studie

In der ACT2-Studie wurden die Teilnehmer angewiesen, ihre Clusterkopfschmerz-Attacke mit drei 2-minütigen Stimulationen zu Beginn der Schmerzen zu behandeln (Abbildung 6). Wenn nach 9 Minuten immer noch Schmerzen vorhanden waren, hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, diese mit zusätzlichen drei 2-Minuten-Stimulationen zu behandeln.

Abbildung 6. ACT2-Behandlungsprotokoll



Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Demographische Daten

In der ACT2-Studie wurden insgesamt 102 Patienten mit Clusterkopfschmerzen untersucht. Allgemeine demografische Daten finden Sie in Tabelle 4.

Tabelle 4. Demographische Daten und Baseline-Merkmale der ACT2-Studie (Sicherheits-Population)

Charakteristika	Nach Behandlungsgruppe (n = 102)		Nach Kohorte (n = 102)	
	nVNS (n = 50)	Scheinbeh. (n = 52)	eCH-Kohorte (n = 30)	cCH-Kohorte (n = 72)
Alter (J), Mittelwert \pm SD	43,9 (10,6)	46,9 (10,6)	42,9 (12,7)	46,5 (9,6)
Männlich, Anz. (%)	35 (70,0)	38 (73,1)	22 (73,3)	51 (70,8)
Ethnische Herkunft, Anz. (%)				
Weiß	49 (98,0)	52 (100,0)	30 (100,0)	71 (98,6)
Schwarz	0	0	0	0
Asiatisch	1 (2,0)	0	0	1 (1,4)
Dauer der CH-Attacken während Einlaufzeit, Mittelwert \pm SD, min	69,9 (68,7)	77,4 (76,9)	69,6 (83,3)	76,1 (69,0)
CH-Typ, Anz. (%)				
eCH	15 (30,0)	15 (28,8)	30 (100,0)	0
cCH	35 (70,0)	37 (71,2)	0	72 (100,0)
Zur Behandlung von CH verwendete Medikamente, Anz. (%)				
Triptane	37 (74,0)	34 (65,3)	19 (63,3)	52 (72,2)
Sauerstoff	27 (54,0)	31 (59,6)	20 (66,7)	38 (52,8)
Leichte Analgetika	7 (14,0)	6 (11,5)	2 (6,7)	11 (15,3)
Betäubungsmittel	3 (6,0)	0	1 (3,3)	2 (2,8)
Verapamil	18 (36,0)	23 (44,2)	11 (36,7)	30 (41,7)
Lithium	4 (8,0)	4 (7,7)	1 (3,3)	7 (9,7)
Propanolol	1 (2,0)	0	0	1 (1,4)
Trizyklische Antidepressiva	2 (4,0)	1 (1,9)	1 (3,3)	2 (2,8)
Serotonin-Rezeptor-Antagonisten	2 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,3)	3 (4,2)
Antiepileptika	10 (20,0)	6 (11,5)	3 (10,0)	13 (18,1)
Kortikosteroide	1 (2,0)	2 (3,8)	1 (3,3)	2 (2,8)
Andere	5 (10,0)	8 (15,4)	4 (13,3)	9 (12,5)
Keine	0	5 (9,6)	1 (3,3)	4 (5,6)

Abkürzungen: cCH, chronischer Clusterkopfschmerz; CH, Clusterkopfschmerz; eCH, episodischer Clusterkopfschmerz; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation; SD, Standardabweichung.

Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt in der ACT2-Studie war der Prozentsatz der gesamten Attacken, die 15 Minuten nach Beginn der Behandlung mit dem Gerät schmerzfrei waren, ohne dass während der Behandlungsdauer (30 Minuten) eine Notfallmedikation eingesetzt wurde.

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt in der Gesamtpopulation betrugen in der nVNS-Gruppe 13,5 % und in der Scheingruppe 11,5 %, was statistisch nicht signifikant war ($P = 0,71$). In der eCH-Kohorte war ein signifikant höherer Prozentsatz von Attacken schmerzfrei mit nVNS als mit Scheinbehandlung (nVNS, 47,5 %; Scheinbeh. 6,2 %; $P < 0,01$), aber nicht für die cCH-Kohorte, in der die Scheingruppe zwar besser abschnitt, der Unterschied aber statistisch nicht signifikant war (nVNS, 4,8 %; Scheinbeh., 12,9 %; $P = 0,13$). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 5.

Wichtige zusätzliche Endpunkte

Der Anteil der Attacken eines jeden Patienten, die 30 Minuten nach Beginn der gammaCore-Behandlung angesprochen hatten (d. h. leichte oder keine Schmerzen mehr hatten), war signifikant besser als bei der Scheinbehandlung in der Gesamtpopulation, erreichte aber keine Signifikanz in den eCH- oder cCH-Kohorten (insgesamt: nVNS, 43 %, Scheinbeh., 28 %; $P = 0,05$; eCH: nVNS, 58 %; Scheinbeh., 25,5 %; $P = 0,07$; cCH: nVNS 37 %; Scheinbeh. 28,5 %; $P = 0,34$). Bei Patienten mit eCH gab es eine signifikante Reduktion der berichteten durchschnittlichen Schmerzintensität 15 Minuten nach der Behandlung auf einer 5-Punkteskala (nVNS, -1,7; Scheinbeh., -0,6; $P = 0,01$), die in der Gesamtpopulation oder der cCH-Kohorte keine Signifikanz erreicht haben (Summe: nVNS, -1,3; Scheinbeh., -0,9; $P = 0,06$; cCH: nVNS, -1,2; Scheinbeh., -1,0; $P = 0,52$). Der Prozentsatz der Patienten, die 30 Minuten nach Beginn der Behandlung für ≥ 50 % ihrer Attacken leichte oder keine Schmerzen berichteten, war sowohl für die Gesamt- als auch für die eCH-Gruppe signifikant höher, aber nicht für die cCH-Gruppe (insgesamt: nVNS, 39,6 %; Scheinbeh., 13,6 %; $P = 0,01$; eCH: nVNS, 64,3 %; Scheinbeh., 15,4 %; $P = 0,01$; cCH: nVNS, 29,4 %; Scheinbeh., 12,9 %; $P = 0,11$). Der Prozentsatz der Probanden, die nach ihrer ersten behandelten Attacke nach 15 Minuten keine oder nur leichte Schmerzen hatten, unterschied sich bei keiner der beobachteten Gruppen signifikant. Vollständige Details finden Sie in Tabelle 5.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Tabelle 5. Wichtige Endpunkte in der ACT2-Studie (mITT-Population, sofern nicht anders angegeben)

Endpunkt	Alle Teilnehmer		eCH Kohorte		cCH-Kohorte	
	NVNS (n = 48)	Schein (n = 44)	NVNS (n = 14)	Schein (n = 13)	NVNS (n = 34)	Schein (n = 31)
Primärer Endpunkt (alle Teilnehmer)						
Angriffe, die schmerzfrei waren nach 15 Minuten, % (n / N) ^{ein}	13,5 (67/495)	11,5 (46/400)	47,5 (48/101)	6,2 (5/81)	4,8 (19/394)	12,9 (41/319)
Odds-Ratio (95-%-CI)	1,22 (0,42, 3,51)		9,19 (1,77, 47,80)		0,41 (0,13, 1,30)	
P-Wert ^b	0,71		<0,01		0,13	
Sekundäre Endpunkte (alle Teilnehmer)						
Prozentsatz der Angriffe pro Teilnehmer, die nach 30 min reagiert haben, Mittelwert ± SD ^a	42,7 ± 37	27,6 ± 33	57,5 ± 40	25,5 ± 37	36,6 ± 34	28,5 ± 31
nVNS vs. Scheinbeh. Differenz, Mittelwert ± SE	15,1 ± 7,0		32,0 ± 15,0		8,1 ± 8,0	
P-Wert ^c	0,05		0,07		0,34	
Veränderung des Schmerzlevels nach 15 Minuten, ^a Mittelwert ± SE	-1,3 ± 0,2	-0,9 ± 0,1	-1,7 ± 0,4	-0,6 ± 0,2	-1,2 ± 0,2	-1,0 ± 0,2
Anz. (Beobachtete Fälle)	36	31	11	8	25	23
P-Wert ^d	0,06		0,01		0,52	
Andere Endpunkte (alle Teilnehmer)						
Teilnehmer, die nach 30 min einen Responder- Status für ≥ 50 % der behandelten Attacken erreicht haben, Anz. (%) ^a	19 (39,6)	6 (13,6)	9 (64,3)	2 (15,4)	10 (29,4)	4 (12,9)
P-Wert ^e	0,01		0,01		0,11	
Teilnehmer, die nach 15 min einen Responder-Status für ihre erste behandelten Attacke erreicht haben, Anz. (%) ^a	18 (37,5)	13 (29,5)	7 (50,0)	2 (15,4)	11 (32,4)	11 (55,0)
P-Wert ^f	0,35		0,06		0,79	

Abkürzungen: cCH, chronischer Clusterkopfschmerz; CI, Konfidenzintervall; eCH, episodischer Clusterkopfschmerz; mITT, modifizierte Intent-to-treat; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation; SD, Standardabweichung, SE, Standardfehler.

^aKeine Verwendung von Notfallmedikation zu irgendeinem Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung der Attacke.
^bP-Werte stammen aus dem Modell der verallgemeinerten Schätzungsgleichungen, das zwar für das Prüfzentrum für die Gesamtkohorten- und cCH-Untergruppen angepasst wurde, jedoch nicht für das Prüfzentrum in der eCH-Untergruppe; Odds-Ratio > 1 begünstigt nVNS.

^cP-Werte ergeben sich aus dem Wilcoxon-Rangsummentest, der nach dem Studienzentrum stratifiziert ist.

^dP-Werte wurden von 2-seitigen t-Tests abgeleitet.

^eP-Werte wurden aus dem Chi-Quadrat oder dem exakten Fisher-Test bestimmt.

^fP-Werte wurden vom Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Prüfzentrum abgeleitet.

Sicherheit

gammaCore erwies sich in dieser Studie als sicher und gut verträglich. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse verlief mild und war vorübergehend und trat während der Zeit der aktiven Behandlung auf. Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde als gerätespezifisch betrachtet. Vollständige Details finden Sie in Tabelle 6.

Tabelle 6. ACT2 Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs) und unerwünschten Geräteauswirkungen (ADEs) (Alle behandelten Patienten)

AEs und ADEs	Doppelblind Phase		Open-Label Phase
	nVNS (n = 50)	Schein (n = 52)	nVNS (n = 83)
Teilnehmer mit ≥ 1 AE, Anz. (%)	23 (46,0)	22 (42,3)	28 (33,7)
Teilnehmer mit ≥ 1 SAE, Anz. (%)	1 (2,0) ^{ein}	1 (1,9) ^b	0
Teilnehmer mit ≥1 ADE, Anz. (%)	13 (26,0)	13 (25,0)	14 (16,9)
ADEs, die bei ≥ 5 % der Teilnehmer in einer Behandlungsgruppe auftraten, Anz. (%)			
Es traten keine ADEs bei ≥ 5 % der Teilnehmer in einer Behandlungsgruppe auf			

Abkürzungen: ADE, unerwünschter Geräteeffekt; AE, unerwünschtes Ereignis; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation, SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

^aEin Teilnehmer in der gammaCore-Gruppe berichtete von schweren Unterbauch- und Kreuzschmerzen. Diese Ereignisse wurden nicht als behandlungsbezogen angesehen und haben sich ohne Intervention gebessert.

^bEin Teilnehmer in der Scheingruppe berichtete von schwerer Depression und Angstzuständen. Diese Ereignisse wurden vom Prüfarzt nicht als mit dem Scheingerät in Bezug stehend betrachtet. Der Teilnehmer wurde aus der Studie herausgenommen und die SAEs haben sich gebessert.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Zusammenfassende Analyse der Studien ACT1 und ACT2

Um den therapeutischen Nutzen von gammaCore für die Behandlung von Clusterkopfschmerzen weiter zu klären, wurden die Ergebnisse beider Studien untersucht, um das Gesamtansprechen auf den primären Endpunkt jeder Studie zu bewerten. Vollständige Details finden Sie in Tabelle 7.

Tabelle 7. Primärer Endpunkt der ACT1-Studie: Leichte oder gar keine Schmerzen nach 15 Minuten, keine Notfallmedikation, erste Attacke in der randomisierten Phase

	nVNS n/N (%)	95%-CI	Scheinbeh. n/N (%)	95%-CI	P-Wert (Chi Quadrat oder nach Fisher Genau Test)
ACT1-Population					
Gesamt	16/60 (26,7)	16,1, 39,7	11/73 (15,1)	7,8, 25,4	0,10
Episodische CH	13/38 (34,2)	19,6, 51,4	5/47 (10,6)	3,6, 23,1	<0,01
Chronische CH	3/22 (13,6)	2,9, 34,9	6/26 (23,1)	9,0, 43,7	0,48
ACT2-Population					
Gesamt	18/48 (37,5)	23,4, 51,6	13/44 (29,5)	15,7, 43,4	0,35
Episodische CH	7/14 (50,0)	21,1, 78,9	2/13 (15,4)	0, 37,2	0,06
Chronische CH	11/34 (32,4)	16,0, 48,7	11/31 (35,5)	17,9, 53,0	0,79

Abkürzungen: CH, Clusterkopfschmerzen; CI, Konfidenzintervall; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation.

In jeder der beiden Studien zeigte nVNS eine signifikante (ACT1) und/oder klinisch bedeutsame (ACT2) Verbesserung in der eCH-Kohorte, die in der cCH-Kohorte für den primären Endpunkt der ACT1-Studie nicht beobachtet wurde. Die Ergebnisse der cCH-Gruppe wirkten sich negativ auf die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation aus, die nicht signifikant waren.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Tabelle 8. Primärer Endpunkt der ACT2-Studie: Anzahl (%) aller Attacken in der randomisierten Periode, die nach 15 Minuten schmerzfrei waren, keine Einnahme von Notfallmedikation

	nVNS		Scheinbeh.		P-Wert
	n/N ^a (%)	GEE-Modell Angepasst % (95%-CI) ^b	n/N ^a (%)	GEE-Modell Angepasst % (95%-CI) ^b	GE Modell ^b
ACT1-Population					
Gesamt	28/259 (10,8)	11,5 (7,0, 18,4)	26/319 (8,2)	8,4 (4,9, 14,0)	0,38
Episodische CH	24/158 (15,2)	15,4 (9,5, 24,1)	13/206 (6,3)	6,1 (3,0, 12,0)	0,03
Chronische CH	4/101 (4,0)	5,3 (1,1, 22,5)	13/113 (11,5)	14,6 (6,1, 31,0)	0,25
ACT2-Population					
Gesamt	67/495 (13,5)	15,0 (9,0, 23,8)	46/400 (11,5)	8,7 (4,2, 16,9)	0,20
Episodische CH	48/101 (47,5)	35,2 (19,1, 55,5)	5/81 (6,2)	7,4 (1,6, 28,4)	0,04
Chronische CH	19/394 (4,8)	7,4 (3,3, 15,9)	41/319 (12,9)	9,2 (4,3, 18,6)	0,69

Abkürzungen: CH, Clusterkopfschmerzen; CI, Konfidenzintervall; GEE, Verallgemeinerte Schätzungsformel; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation.

^aAnzahl der erfolgreichen Responder/Anzahl der Attacken

^bEs wurden generalisierte lineare Mixed-Effects-Regressionsmodelle (SAS proc glimix) verwendet, um den Anteil erfolgreicher Responder zu schätzen, die sowohl teilnehmerspezifische als auch bevölkerungsgemittelte Inferenzen in nicht normalverteilten Daten erlaubten. *P*-Werte für den Vergleich zwischen nVNS und Scheinbeh. stammen aus resultierenden F-Tests.

In jeder der beiden Studien zeigte nVNS eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber dem Scheingerät in der eCH-Kohorte, jedoch nicht in der cCH-Kohorte für den primären Endpunkt von ACT2. Die Ergebnisse der cCH-Gruppe wirkten sich negativ auf die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation aus, die nicht signifikant waren.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Klinische Studie zu akuten Migränekopfschmerzen

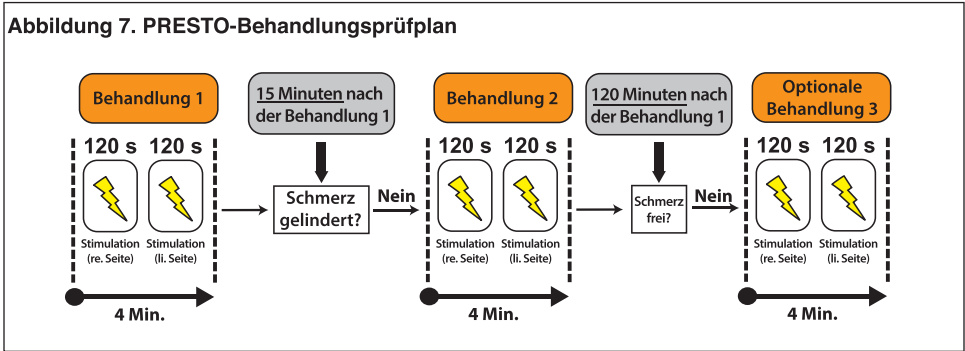
Klinische Daten, die die Sicherheit und Wirksamkeit von gammaCore für die akute Behandlung von Migräne-Kopfschmerzen belegen, liegen aus einer prospektiven, doppelblinden, schein-kontrollierten, randomisierten klinischen Studien (Die PRESTO Studie) vor.

Zusammenfassung

Diese randomisierte, scheinkontrollierte Studie zeigte die Sicherheit und Wirksamkeit von gammaCore für die akute Behandlung von episodischer Migräne mit oder ohne Aura. gammaCore erwies sich in dieser Studie als sicher und gut verträglich.

gammaCore für die akute Behandlung von Migräne-Kopfschmerzen: Die PRESTO-Studie

In der PRESTO-Studie wurden die Teilnehmer angewiesen, ihre Migränekopfschmerzen innerhalb von 20 Minuten nach Beginn des Schmerzes zu behandeln. Jede selbstverabreichte Behandlung bestand aus bilateralen 2-Minuten-Stimulationen an der rechten und linken Seite des Halses. Wenn der Schmerz 15 Minuten nach der anfänglichen Behandlung nicht abgenommen hatte, wurden die Teilnehmer angewiesen, die bilateralen Stimulationen zu wiederholen, und wenn sie nicht 2 Stunden nach der anfänglichen Behandlung schmerzfrei waren, war ein dritter Satz beidseitiger Stimulationen gestattet (Abbildung 7).



Demographische Daten

PRESTO hat insgesamt 243 Migränepatienten aufgenommen. Allgemeine demografische Daten finden Sie in Tabelle 9.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Demographische Daten

PRESTO hat insgesamt 243 Migränepatienten aufgenommen. Allgemeine demografische Daten finden Sie in Tabelle 9. **Tabelle 9. Demographische Daten und Teilnehmer-/Attackenmerkmale (ITT-Population)**

Charakteristika	Nach Behandlungsgruppe (n = 243)	
	NVNS (n = 120)	Scheinbeh. (n = 123)
Bei der Baseline		
Alter (J), Mittelwert ± SD	38,8 ± 11,0	39,6 ± 11,8
Alter bei Migräne-Beginn (J), Mittelwert ± SD	29,4 ± 11,2	28,5 ± 11,5
Weiblich, Anz. (%)	95 (79,2)	91 (74,0)
Ethnie, Anz. (%)		
Asiatisch	0	0
Schwarz	0	0
Weiß	120 (100)	123 (100)
Andere	0	0
Migränetyp, Anz. (%)		
Migräne mit Aura	8 (6,7)	9 (7,3)
Migräne ohne Aura	112 (93,3)	114 (92,7)
Attacken in den letzten 4 Wochen (Anz.), Mittelwert ± SD	5,4 ± 1,7	5,3 ± 1,7
Kopfschmerz-Tage in den letzten 4 Wochen (Anz.), Mittelwert ± SD	6,3 ± 2,3	6,2 ± 2,1
Attacken pro Monat in den letzten 6 Monaten (Anz.), Mittelwert ± SD	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,5
Verwendung von akuter Migränemedikation pro Monat (d), Mittelwert ± SD	5,6 ± 1,7	5,3 ± 1,7
Verwendung von präventiver Medikation, Anz. (%)	42 (35,0)	35 (28,5)
Bei Beginn der Attacke ^a		
Schweregrad der Migräne-Attacke (erste behandelte Attacke), Anz. (%) ^b		
Leicht	40 (33,6)	46 (38,7)
Mäßig	51 (42,9)	55 (46,2)
Schwer	28 (23,5)	18 (15,1)
Schweregrad der Migräne-Attacke (alle behandelten Attacken), Anz. (%) ^b		
Leicht	113 (31,5)	105 (31,9)
Mäßig	156 (43,5)	166 (50,5)
Schwer	90 (25,1)	58 (17,6)

Abkürzungen: ITT, Intent-to-treat; nVNS, nicht-invasive Vagusnervstimulation; SD, Standardabweichung.
^a Patienten ohne Angabe zum Schweregrad bei Beginn der Attacke wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.
^b Erste behandelte Attacke: nVNS, n = 119; Scheinbeh., n = 119; alle behandelten Attacken: nVNS, n = 359; Scheinbeh., n = 329.

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt

Der Anteil der Teilnehmer, die bei der ersten behandelten Migräneattacke schmerzfrei wurden, näherte sich zwar statistischer Signifikanz, diese wurde aber nach 120 Minuten nicht erreicht (nVNS, 30,4 %; Scheinbeh., 19,7 %; $P = 0,067$; Primärer Endpunkt; logistische Regressionsanalyse); Es wurde jedoch ein konsistenter Trend beobachtet, wobei Signifikanz bei beiden 30 Minuten erreicht wurde (nVNS, 12,7 %; Scheinbeh., 4,2 %; $P = 0,012$) und 60 Minuten (nVNS, 21,0 %; Scheinbeh., 10,0 %; $P = 0,023$). Ein Test mit wiederholten Messungen untersuchte die Inkonsistenz zwischen dem 120-Minuten-Befund und den 30- und 60-Minuten-Befunden und stellte fest, dass nVNS der Scheinbeh. nach 120 Minuten überlegen war (Odds-Ratio: 2,3; 95%-CI: 1,2, 4,4; $P = 0,012$). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 10.

Wichtige zusätzliche Endpunkte

Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte zeigten weiterhin die signifikanten klinischen Vorteile von gammaCore. Die durchschnittliche prozentuale Veränderung des Schmerzscores von der Baseline bis 120 Minuten für alle Attacken in der Doppelblindphase betrug -34,8 % in der nVNS-Gruppe und -5,4 % in der Scheingruppe ($P = 0,004$). Responder-Raten für leichte oder keine Schmerzen nach 120 Minuten waren signifikant höher mit nVNS (40,8 %) als mit der Scheinbehandlung (27,6 %) für die erste behandelte Migräneattacke ($P = 0,030$). Der prozentuale Anteil der Patienten, die während der Doppelblindperiode bei mindestens 50 % ihrer behandelten Attacken nach 120 Minuten einen leichten oder gar keinen Schmerz erlitten, war mit nVNS (47,6 %) signifikant höher als mit der Scheinbehandlung (32,3 %) ($P = 0,026$). Die statistische Signifikanz zugunsten von gammaCore wurde auch für ≥ 50 % schmerzfreie Responderraten für alle behandelten Attacken erreicht (nVNS, 32,4 %; Scheinbeh., 18,2 %; $P = 0,020$) Siehe Tabelle 10 für vollständige Details.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Tabelle 10. Wesentliche Wirksamkeitsendpunkte der PRESTO-Studie (Doppelblindphase; ITT-Population; n = 243)

	30 Minuten		60 Min		120 Min	
	gammaCore	Scheinbeh.	gammaCore	Scheinbeh.	gammaCore	Scheinbeh.
Primärer Endpunkt (schmerzfrei) - logistische Regression ^a						
%	12,7	4,2	21,0	10,0	30,4	19,7
95-%-CI	7,2, 21,6	1,7, 9,6	14,1, 30,1	5,6, 17,4	22,2, 39,9	13,0, 28,6
P-Wert	0,012		0,023		0,067	
30, 60 und 120 Minuten - wiederholte Messungen ^{a,b}						
Odds-Ratio	-		-		2,3	
95-%-CI	-		-		1,2, 4,4	
P-Wert	-		-		0,012	
Sekundärer Endpunkt (leichte/kein Schmerzen) ^c						
%	26,7	18,7	35,8	24,4	40,8	27,6
95-%-CI	19,0, 35,5	12,2, 26,7	27,3, 45,1	17,1, 33,0	32,0, 50,2	20,0, 36,4
P-Wert	0,138		0,052		0,030	
Mittlere prozentuale Veränderung der Schmerzintensität ^{b,d}						
%	-18,1	-5,2	-25,4	-7,7	-34,8	-5,4
95-%-CI	-28,0, -8,3	-14,8, 4,3	-36,7, -14,1	-19,5, 4,0	-45,9, -23,7	-21,7, 11,0
P-Wert	0,064		0,033		0,004	
≥ 50 % schmerzfreie Responderrate ^{b,c,e}						
%	-	-	-	-	32,4	18,2
95-%-CI	-	-	-	-	23,6, 42,2	11,2, 27,2
P-Wert	-		-		0,020	
≥ 50 % Responderrate (leichte/keine Schmerzen) ^{c,e}						
%	-	-	-	-	47,6	32,3
95-%-CI	-	-	-	-	37,8, 57,6	23,3, 42,5
P-Wert	-		-		0,026	

Abkürzungen: CI, Konfidenzintervall; ITT, Intent-to-treat.

^aKeine Notfallmedikation über 120 Minuten nach Behandlungsende für die erste behandelte Migräneattacke; Die Repeated-Measures-Analyse verwendete verallgemeinerte lineare Mixed-Effects-Regressionsmodelle, sowohl mit Anpassung für die Baseline-Schmerzbewertung der Teilnehmer, die Verwendung von präventiven Therapien als auch für das Vorhandensein einer Aura.

^bPost-hoc-Analyse.

^cKeine Notfallmedikation über 120 Minuten nach Abschluss der Behandlung für die erste behandelte Migräneattacke. Patienten mit leichten Schmerzen sowohl zu Behandlungsbeginn als auch nach 30/60/120 Minuten wurden nicht als Responder angesehen; P-Werte wurden gegebenenfalls aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test abgeleitet.

^dP-Werte wurden von zwei Stichproben-Tests abgeleitet.

^eFür Patienten, die ≥ 2 Migräneattacken hatten.

Sicherheit

gammaCore erwies sich in dieser PRESTO-Studie als sicher und gut verträglich. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse verlief mild und war vorübergehend und trat während der Zeit der aktiven Behandlung auf. Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde als gerätespezifisch betrachtet. Vollständige Details finden Sie in Tabelle 11.

Tabelle 11. Inzidenz unerwünschter Ereignisse (AE) und unerwünschter Geräteeffekte (ADE) (Safety Population) in der PRESTO-Studie

AEs und ADEs		gammaCore	Scheinbeh.
		n = 122	n = 126
Patienten mit ≥ 1 AE	Anz. (%)	22 (18,0)	23 (18,3)
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem AE		0	0
Patienten mit ≥ 1 ADE		7 (5,7)	10 (7,9)
Patienten mit ≥ 1 AE, das zum Abbruch führte		0	2 (1,59)
AEs, die bei ≥ 2 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten		n = 122	n = 126
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Beschwerden an der Applikationsstelle	Anz. (%)	3 (2,5)	1 (0,8)
Erythem an der Applikationsstelle		0	3 (2,4)
Schmerzen an der Applikationsstelle		0	3 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Grippe	Anz. (%)	0	3 (2,4)
Nasopharyngitis		2 (1,6)	3 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindel	Anz. (%)	0	3 (2,4)

Abkürzungen: ADE, unerwünschter Geräteeffekt; AE, unerwünschtes Ereignis.
Daten sind Anz. (%) der Teilnehmer.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Präventive Behandlung von Clusterkopfschmerz 76 Klinische Studie

Klinische Daten zeigen die Sicherheit und Wirksamkeit von gammaCore für die vorbeugende Behandlung von Clusterkopfschmerzen, stammen aus einer prospektiven, offenen, kontrollierten, randomisierten klinischen Studie (Die PREVA-Studie).

Zusammenfassung

Diese randomisierte, kontrollierte Studie demonstrierte die Sicherheit und Wirksamkeit von gammaCore für die präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen. gammaCore erwies sich in dieser Studie als sicher und gut verträglich.

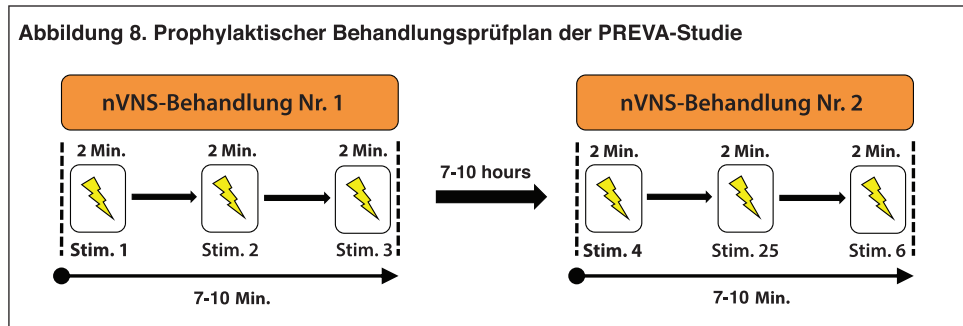
gammaCore zur präventiven Behandlung von Clusterkopfschmerzen: Die PREVA-Studie

Präventive Behandlung von Clusterkopfschmerzen

Basierend auf der klinischen Studie mit gammaCore zur vorbeugenden Behandlung von Clusterkopfschmerzen und sofern nicht anders von einem Arzt angeordnet, sollte jede selbstverabreichte Behandlung aus drei 2-Minuten-Stimulationen auf beiden Seiten des Halses bestehen. Und zwar: erste tägliche Behandlung - innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufwachen; zweite tägliche Behandlung - mindestens 7-10 Stunden nach der ersten täglichen Behandlung (Abbildung 7).

Stimulationen können auf beiden Seiten des Halses angewendet werden.

Abbildung 8. Prophylaktischer Behandlungsprüfplan der PREVA-Studie



Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Demographische Daten

In der PREVA-Studie wurden insgesamt 114 Patienten mit Clusterkopfschmerzen untersucht. Allgemeine demografische Daten finden Sie in Tabelle 12.

Tabelle 12. Demographische Daten und Baseline-Merkmale (ITT-Population)

Charakteristika	gammaCore + SoC (n = 48)	SoC allein (n = 49)
Alter, J, Mittelwert (SD)	45,4 (11,0)	42,3 (11,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	34 (71)	33 (67)
Zeit seit Beginn der chronischen CH-Erkrankung, J, Mittelwert (SD) ^a	4,7 (3,9)	5,0 (3,7)
Dauer der CH-Attacken, Min, Mittelwert (SD)		
Mit akuten pharmakologischen Medikamenten/Sauerstoff ^b	27,4 (19,8)	29,3 (29,9)
Ohne akute pharmakologische Medikamente/Sauerstoff ^c	95,2 (57,7)	103,3 (66,8)
Anzahl der CH-Attacken in den 4 Wochen vor der Aufnahme, Mittelwert (SD), ^c	67,3 (43,6)	73,9 (115,8)
Verwendung von prophylaktischen Medikamenten für CH, n (%)		
Verapamil/Verapamilhydrochlorid	25 (52)	26 (53)
Lithium/Lithiumcarbonat	6 (13)	9 (18)
Topiramat	7 (15)	7 (14)
Kortikosteroide	2 (4)	2 (4)
Verwendung von pharmakologischen Medikamenten/Sauerstoff für akute z von CH, n (%)		
Pharmakologische Medikamente	43 (90)	44 (90)
Sauerstoff	32 (67)	34 (69)

Abkürzungen: CH, Clusterkopfschmerzen; SD, Standardabweichung; SoC, Versorgungsstandard; IIT, Intent-to-treat

^aDaten für 2 Teilnehmer in der Kontrollgruppe fehlten.

^bDaten für 1 Teilnehmer in der Kontrollgruppe fehlten.

^cDaten für 1 Teilnehmer in der gammaCore + SoC-Gruppe fehlten.

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt

In der ITT-Population (Versorgungsstandard (SoC) plus nVNS, n = 45; Kontrolle, n = 48) hatten Probanden, die SoC plus nVNS während der randomisierten Phase erhielten, eine stärkere Reduktion zur Baseline (-5,9; SE, 1,2) der Anzahl der CH-Attacken pro Woche als die Kontrollgruppe (-2,1; SE, 1,2), bei einem mittleren therapeutischen Nutzen von 3,9 weniger CH-Attacken pro Woche (95%-CI: 0,5, 7,2; P = 0,02). Im nach Prüfbzentrum angepassten Modell betrug der mittlere therapeutische Nutzen 4,2 weniger Kopfschmerzattacken pro Woche (95%-CI: 0,8, 7,5; P = 0,02). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 13.

Wichtige zusätzliche Endpunkte

≥ 50 % Ansprechraten

Bei den Teilnehmern der ITT-Population wurde in der SoC plus nVNS-Gruppe (40 % [18/45]) eine signifikant höhere Ansprechrate von ≥ 50 % während der randomisierten Phase beobachtet als in der Kontrollgruppe (8,3 % [4/48]). (P < 0,001). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 13.

Medikationsabbruch

Die Häufigkeit, mit der ein Medikationsabbruch in der mITT-Population (Patienten mit messbaren Beobachtungen für diesen Endpunkt) während der letzten zwei Wochen jeder Studienphase gemessen wurde. Während der randomisierten Phase wurde in der SoC plus nVNS-Gruppe eine 57 %-ige Abnahme der Häufigkeit des Medikationsabbruchs festgestellt ($\Delta = -15,0$ [95%-CI: -22,8, -7,2]; P < 0,001). Im Gegensatz dazu wurde bei den Probanden, die der Kontrollgruppe zugeteilt waren, die Zahl der Medikationsabbrüche nicht wesentlich reduziert ($\Delta = -2,0$ [95%-CI: -9,4, 5,4]; P = 0,59). Veränderungen in der Häufigkeit von Medikationsabbrüchen bei Patienten, die SoC plus nVNS erhielten, waren eine Reduktion der subkutanen Verwendung von Sumatriptan um mehr als 60 % ($\Delta = -4,4$ [95%-CI: -7,6, -1,2]; p = 0,007) und eine signifikante Abnahme der Sauerstoffinhalation ($\Delta = -10,8$ [95%-CI: -19,4, -2,2]; P = 0,02). Vollständige Details finden Sie in Tabelle 13.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Tabelle 13. Wesentliche Wirksamkeitsendpunkte der PREVA-Studie (Doppelblindphase; 139 ITT-Population; n = 93)

	gammaCore + SoC	SoC allein
Primärer Endpunkt (ITT-Population^a)	(n = 45)	(n = 48)
Anzahl der CH-Attacken pro Woche (Mittelwert ± SE)	-5,9 ± 1,2	-2,1 ± 1,2
Mittlerer therapeutischer Nutzen (weniger CH-Attacken pro Woche)		
Unangepasst	3,9	
95-%-CI	0,5, 7,2	
P-Wert (gammaCore + SoC vs SoC allein)	0,02	
Angepasst (nach Prüfbzentrum)	4,2	
95-%-CI	0,8, 7,5	
P-Wert (gammaCore + SoC vs SoC allein)	0,02	
≥50 % Ansprechrate (ITT-Population^a)	n = 45	n = 48
Patienten mit einer ≥ 50 %-igen Reduktion des wöchentlichen	40,0	8,3
Therapeutischer Nutzen (%)	31,7	
P-Wert (gammaCore + SoC vs SoC allein)	< 0,001	
Medikationsabbruch (mITT-Population^b)	n = 32	n = 42
Änderung des Medikamentengebrauchs ^c	-15,0	-2,0
95-%-CI	-22,8, -7,2	-9,4, 5,4
P-Wert (Baseline vs. randomisierte Phase)	< 0,001	0,59
Änderung der subkutanen Verwendung von Sumatriptan ^c	-4,4	0,7
95-%-CI	-7,6, -1,2	-
P-Wert (Baseline vs. randomisierte Phase)	0,007	-
Änderung der Sauerstoffinhalation ^c	-10,8	-1,8
95-%-CI	-19,4, -2,2	-
3-Wert (Baseline vs. randomisierte Phase)	0,02	-

Abkürzungen: CH, Clusterkopfschmerzen; CI, Konfidenzintervall; ITT, Intent-to-treat; mITT, modifizierte Intent-to-treat; SC, subkutan; SE, Standardfehler; SoC, Versorgungsstandard.

^aPatienten, bei denen nach der Randomisierung im Kopfschmerztagebuch ≥ 1 Wirksamkeitsaufzeichnungen vorhanden sind.

^bPatienten mit messbaren Beobachtungen für diesen Endpunkt.

^cVon den letzten 2 Wochen der Baseline-Phase bis zu den letzten 2 Wochen der randomisierten Phase.

Sicherheit

gammaCore erwies sich in dieser PREVA-Studie als sicher und gut verträglich. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse verlief mild und war vorübergehend und trat während der Zeit der aktiven Behandlung auf. Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde als gerätespezifisch betrachtet. Vollständige Details finden Sie in Tabelle 14.

Tabelle 14. Inzidenz unerwünschter Ereignisse (AE) und unerwünschter Geräteeffekte (ADE) (Safety Population) in der PREVA-Studie

Inzidenz von AEs	gammaCore + SoC (n = 48)	SoC allein (n = 49)
Teilnehmer mit ≥ 1 AE, n (%)	25 (52)	24 (49)
Teilnehmer mit ≥ 1 AE, die zum Abbruch führen, n (%)	3 (6) ^a	4 (8) ^b
Teilnehmer, die schwerwiegende AE berichteten ^c , n (%)	2 (4)	2 (4)
Teilnehmer mit ≥ 1 gerätebezogenen AE, n (%)	13 (27) ^d	7 (14) ^e
AEs die bei ≥ 5 % der Teilnehmer in einer Behandlungsgruppe berichtet wurden, n (%)		
Erkrankungen des Nervensystems		
CH-Attacke	1 (2) ^f	5 (10) ^f
Schwindel	3 (6) ^f	3 (6)
Kopfschmerzen	4 (8)	1 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Nasopharyngitis	1 (2)	4 (8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Oropharyngealer Schmerz	3 (6) ^f	1 (2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Nackenschmerzen	3 (6)	0

Abkürzungen: AE, unerwünschtes Ereignis; CH, Clusterkopfschmerzen; SoC, Versorgungsstandard.

^aDazu gehören Hitzegefühl, Unwohlsein, Hämatom nach geplanter Operation und depressive Stimmung.

^bDazu gehören Schmerzen in der Brust, Müdigkeit, depressive Stimmung und CH.

^cCholecystitis und Hämatome nach geplanter Operation wurden bei 2 Teilnehmern der gammaCore + SoC-Gruppe berichtet; Herpes-simplex-Virusinfektion und Exazerbation von CH wurden bei 2 Teilnehmern in der Kontrollgruppe berichtet.

^dDazu gehören depressive Stimmung, Unwohlsein, Oropharyngeale Schmerzen, CH, Parästhesien, Muskelzucken, Muskelkrämpfe, Hitzegefühl, Hitzewallungen, Akne, Schmerzen, Engegefühl im Hals, Schwindel, Hyperhidrose, Zahnschmerzen, verminderter Appetit und Hautirritationen.

^eDazu gehören Erythem, Gesichtsoedem, CH, Brustschmerz, Müdigkeit, depressive Stimmung, Pruritus, Muskel-Skelett-StEIFheit und Parosmie, die alle während der Extensionsphase auftraten.

^fDazu gehören ≥ 1 AE, bestimmt durch Kausalitätsbeurteilung hinsichtlich des Behandlungsbezugs.

23. ELEKTRISCHE KLASSIFIZIERUNG

- ❖ Elektrische Klassifizierung (gammaCore)
 - UL 60601-1 Klasse III; EN 60601-1 Intern betriebene Geräte
 - Anwendungsteil Typ BF
 - IP22 Geschützt gegen das Eindringen von festen Fremdkörpern $\geq 12,5$ mm Durchmesser und geschützt gegen vertikal fallende Wassertropfen, wenn das Gehäuse bis zu 15° aufgerichtet ist
 - Produkt enthält Bluetooth HF-Sender: Frequenzbereich von 2.379 bis 2.496 GHz, GFSK Modulation, 1 mW maximale Leistung
- ❖ Elektrische Klassifizierung (Ladegerät)
 - IEC 60601-1 Klasse III
 - Zugänglicher Teil
 - IP22 Geschützt gegen das Eindringen von festen Fremdkörpern $\geq 12,5$ mm Durchmesser und geschützt gegen vertikal fallende Wassertropfen, wenn das Gehäuse bis zu 15° aufgerichtet ist

24. RICHTLINIE ZUR ELEKTROMAGNETISCHEN VERTRÄGLICHKEIT

Vorgaben und Herstellererklärung – Elektromagnetische Strahlungen		
Das gammaCore-Gerät ist für den Gebrauch in der unten angegebenen elektromagnetischen Umgebung geeignet. Der Kunde oder Benutzer des gammaCore-Gerätes sollte sicherstellen, dass das Gerät in einer solchen Umgebung verwendet wird.		
Störstrahlungsprüfung	Konformität	Vorgaben zur elektromagnetischen Umgebung
HF-Störstrahlungen CISPR 11	Gruppe 2	Das gammaCore-Gerät muss elektromagnetische Energie aussenden, um seine Funktion ausführen zu können. In der Nähe befindliche elektronische Geräte können daher gestört werden.
HF-Störstrahlungen CISPR 11	Klasse B	Das gammaCore-Gerät eignet sich zum Gebrauch in allen Einrichtungen, einschließlich in Wohnbereichen und Einrichtungen, die direkt an öffentliche Niederspannungsnetze angeschlossen sind, die Wohngebäude versorgen.
Oberschwingungen IEC 61000-3-2	Klasse A	
Spannungsschwankungen/ Flicker IEC 61000-3-3	Stimmt überein	

Empfohlene Trennungsabstände zwischen tragbaren und mobilen HF-Kommunikationsgeräten und dem gammaCore-Gerät

Der Kunde oder der Benutzer von gammaCore kann helfen, elektromagnetische Störungen zu vermeiden, indem ein Mindestabstand zwischen tragbaren und mobilen HF-Kommunikationsgeräten (Sendern) und gammaCore, wie unten empfohlen, entsprechend der maximalen Ausgangsleistung der Kommunikationsausrüstung, eingehalten wird.

Maximale Nennleistung des Senders W	Abstand gemäß Frequenz des Senders (m)		
	150 kHz bis 80 MHz $d = 0,35\sqrt{P}$	80 MHz bis 800 MHz $d = 0,35\sqrt{P}$	800 MHz bis 2,6 GHz $d = 0,70\sqrt{P}$
0,01	0,04	0,04	0,07
0,1	0,11	0,11	0,22
1	0,35	0,35	0,70
10	1,1	1,1	2,2
100	3,5	3,5	7,0

Bei Sendern mit einer nicht oben aufgeführten maximalen Nennleistung kann der empfohlene Abstand (d) in Metern (m) durch die der Senderfrequenz entsprechenden Formel geschätzt werden, wobei P die vom Hersteller angegebene maximale Nennleistung des Senders in Watt (W) ist.


HINWEIS 1: Bei 80 MHz und 800 MHz gilt der Mindestabstand für den höheren Frequenzbereich.

HINWEIS 2: Diese Vorgaben treffen möglicherweise nicht in allen Fällen zu. Die Ausbreitung elektromagnetischer Größen wird durch Absorptionen und Reflexionen von Gebäuden, Gegenständen und Menschen beeinflusst.

Hinweis: Der Rest dieser Seite wurde absichtlich leer gelassen.

Richtlinie und Erklärung des Herstellers zu elektromagnetischer Störfestigkeit

Das gammaCore-Gerät ist für den Gebrauch in der unten angegebenen elektromagnetischen Umgebung geeignet. Der Kunde oder Benutzer des gammaCore-Gerätes sollte sicherstellen, dass das Gerät in einer solchen Umgebung verwendet wird.

Test zur STÖRFESTIGKEIT	IEC 60601 Prüfungsstufe	Konformitätsgrenzwert	Vorgaben zur elektromagnetischen Umgebung
			<p>Tragbare und mobile HF-Kommunikationsgeräte sollten ausschließlich im empfohlenen Sicherheitsabstand zu jeglichen Teilen des gammaCore-Gerätes verwendet werden. Dieser Abstand wird anhand der Formel, die der Senderfrequenz entspricht, berechnet.</p> <p>Empfohlener Sicherheitsabstand</p>
Leitungsgebundene HF IEC 61000-4-6	6 Vrms 150 kHz bis 80 MHz	6 Vrms	$d = 0.58\sqrt{P}$
Ausgestrahlte HF IEC 61000-4-3	10 V/m 80 MHz bis 2,6 GHz	10 V/m	<p>$d = 1,2\sqrt{P}$ 80 MHz bis 800 MHz</p> <p>$d = 2,3\sqrt{P}$ 800 MHz bis 2,5 GHz</p> <p>Erklärung: P ist die maximale Ausgangsleistung des Senders in Watt (W) gemäß Herstellerdaten und d ist der empfohlene Abstand in Metern (m).</p> <p>Die Feldstärken eines fest installierten HF-Senders, die durch eine EMV-Prüfung vor Ort ermittelt wurden,^a sollten in jedem Frequenzbereich unterhalb des Konformitätsgrenzwerts liegen.^b</p> <p>In der Umgebung von Geräten, die mit dem folgenden Symbol gekennzeichnet sind, sind Störungen möglich: </p>
<p>HINWEIS 1: Bei 80 MHz und 800 MHz gilt der Mindestabstand für den höheren Frequenzbereich.</p> <p>HINWEIS 2: Diese Vorgaben treffen möglicherweise nicht in allen Fällen zu. Die Ausbreitung elektromagnetischer Größen wird durch Absorptionen und Reflexionen von Gebäuden, Gegenständen, Menschen und Tieren beeinflusst.</p>			

^aFeldstärken von stationären Sendern, z. B. Basisstationen von Funktelefonen (Handys/schnurlos) und mobile Funkgeräte, Amateurfunk, LW- und UKW-Rundfunk und Fernseher, können theoretisch nicht präzise vorhergesagt werden. Zur Beurteilung der elektromagnetischen Umgebung aufgrund stationärer HF-Sender sollte eine elektromagnetische Standortprüfung in Erwägung gezogen werden. Wenn die gemessene Feldstärke dort, wo das gammaCore-Gerät verwendet wird, den anwendbaren oben genannten HF-Konformitätsgrenzwert übersteigt, muss überprüft werden, ob das gammaCore-Gerät ordnungsgemäß funktioniert. Bei abnormaler Funktion sind eventuell zusätzliche Maßnahmen erforderlich, wie z. B. eine Neuausrichtung des gammaCore-Gerätes oder die Wahl eines anderen Aufstellplatzes.

^b Über den Frequenzbereich von 150 kHz bis 80 MHz sollten die Feldstärken unter 3 V/m liegen.

Richtlinie und Erklärung des Herstellers zu elektromagnetischer Störfestigkeit			
Das gammaCore-Gerät ist für den Gebrauch in der unten angegebenen elektromagnetischen Umgebung geeignet. Der Kunde oder Benutzer des gammaCore-Gerätes sollte sicherstellen, dass das Gerät in einer solchen Umgebung verwendet wird.			
Test zur STÖRFESTIGKEIT	IEC 60601 Prüfungsstufe	Konformitätsgrenzwert	Vorgaben zur elektromagnetischen Umgebung
Elektrostatische Entladung (ESE) IEC 61000-4-2	± 8 kV Kontakt ± 15 kV Luft	± 8 kV Kontakt ± 15 kV Luft	Böden sollten aus Holz, Beton oder Keramikfliesen bestehen. Sind Böden mit synthetischem Material ausgelegt, sollte die relative Feuchtigkeit mindestens 30 % betragen.
Schnelle transiente elektrische Störgrößen (Burst) IEC 61000-4-4	± 2 kV für Stromversorgungsleitungen ± 1 kV für Ein-/Ausgangsleitungen	± 2 kV für Wechselstromnetze ± 1 kV Andere	Die Stromqualität sollte die einer typischen Geschäfts- und/oder Krankenhausumgebung sein.
Stoßspannungen IEC 61000-4-5	± 1 kV für Stromversorgungsleitungen ± 2 kV Leiter zur Erde	± 1 kV für Stromversorgungsleitungen ± 2 kV Leiter zur Erde	Die Stromqualität sollte die einer typischen Geschäfts- und/oder Krankenhausumgebung sein.
Spannungseinbrüche, kurze Unterbrechungen und Spannungsschwankungen in Netzeingangsleitungen IEC 61000-4-11	$< 5 \% U_T$ (> 95 % Einbruch der U_T) für 0,5 Zyklus $40 \% U_T$ (60 % Einbruch der U_T) für 5 Zyklen $70 \% U_T$ (30% Einbruch der U_T) für 25 Zyklen $< 5 \% U_T$ (95% Einbruch der U_T) für 5 Sek.	$< 5 \% U_T$ (> 95 % Einbruch der U_T) für 0.5 Zyklus $40 \% U_T$ (60 % Einbruch der U_T) für 5 Zyklen $70 \% U_T$ (30% Einbruch der U_T) für 25 Zyklen $< 5 \% U_T$ (95% Einbruch der U_T) für 5 Sek.	Die Stromqualität sollte die einer typischen Geschäfts- und/oder Krankenhausumgebung sein. Wenn der Benutzer des Produkts einen durchgängigen Betrieb während Unterbrechungen der Stromversorgung benötigt, ist es empfehlenswert, dass das Produkt über eine unterbrechungsfreie Stromversorgung oder eine Batterie zu betreiben.
Netzfrequenz (50/60 Hz) Magnetfeld IEC 61000-4-8	30 A/m	30 A/m	Netzfrequenz-Magnetfelder sollten sich auf einem Niveau bewegen, das einer typischen Geschäfts- oder Krankenhausumgebung entspricht.
HINWEIS U_T ist die Netzspannung vor Anwendung der Prüfungsstufe.			

25. KONTAKTINFORMATIONEN

Kundenservice:

E-Mail: gammaCorePatientenservice@electrocore.com

electroCore, Inc.
150 Allen Road, Suite 201
Basking Ridge, NJ 07920
USA

Tel.: +49 (0) 800 80 44 202



Hersteller:

E-Mail: customerservice@electrocore.com

electroCore, Inc.
150 Allen Road, Suite 201
Basking Ridge, NJ 07920
USA

Tel.: +1 (888) 903-CORE (2673)

Produktreklamationen und/oder ähnliche Probleme können direkt bei electroCore, Inc. eingereicht werden:

Tel.: +1 (973) 355-6708

E-Mail: complaints@electrocore.com

©2018 electroCore, Inc. Alle Rechte vorbehalten. electroCore, das electroCore-Logo, gammaCore, gammaCore Sapphire und das gammaCore Sapphire-Logo sind Marken von electroCore, Inc.

Weitere Patentinformationen finden Sie unter electrocore.com.

electroCore-Software oder -Firmware oder Aktualisierungen oder spätere Versionen davon, die in beliebigen electroCore-Produkten enthalten oder dafür vorgesehen sind, unterliegen einer widerruflichen, nicht ausschließlichen Lizenz zur ausschließlichen Verwendung mit einem solchen Produkt von electroCore, um dieses Produkt für seine vorgesehene Verwendung und nicht für andere Zwecke zu betreiben, und diese darf weder kopiert, geändert, entfernt, modifiziert, umprogrammiert noch dekompiert oder für andere Zwecke verwendet werden. Jeder Versuch, auf die hierunter lizenzierte Software zuzugreifen, sie zu kopieren, zu entfernen, zu ändern, neu zu programmieren, zu dekompiieren oder anderweitig zu verwenden, auf eine Art und Weise, die mit dieser Lizenzgewährung nicht vereinbar ist, berechtigt electroCore zur Kündigung der Lizenz.

Eingeschränkte Haftpflicht des Kundenservice:

Das gammaCore-Gerät unterliegt einer Garantie gegen Material-, Funktions- und Verarbeitungsfehler für bis zu: (1) einem Jahr; oder (2) bis zum Ablaufdatum des Produkts, unabhängig davon, ob es aufgrund der Beendigung aller Behandlungen abläuft oder aufgrund der für das Produkt festgelegten Frist. electroCore übernimmt keine Haftung, weder ausdrücklich noch stillschweigend, für jegliche Schäden, die entstehen oder verursacht werden können, sei es durch den Kunden oder durch einen der Benutzer des Produkts, infolge von: (a) Missbrauch, falscher Handhabung und/oder unsachgemäßer Bedienung; (b) Reparaturen oder Änderungen, die nicht durch electroCore oder eine von electroCore autorisierten Reparaturwerkstatt; durchgeführt wurden; (c) Verwendung der Vorrichtung in irgendeiner anderen Weise als vorgesehen; oder (d) irgendwelche speziellen, indirekten und/oder Folgeschäden jeglicher Art, egal wie diese verursacht wurden, die aus dem Verkauf oder der Verwendung des Produkts resultieren.



Istruzioni per l'uso di gammaCore Sapphire™ (dispositivo di stimolazione non invasiva del nervo vago, nVNS)

1. USO PREVISTO E DESCRIZIONE DEL PRODOTTO.....	59
2. CHE COSA DEVO ASPETTARMI?.....	60
3. EFFETTI COLLATERALI COMUNEMENTE ASSOCIATI A gammaCore Sapphire.....	62
4. DOVRÒ ANCORA ASSUMERE MEDICINALI?	62
5. AVVERTENZE E PRECAUZIONI	62
6. POTENZIALI COMPLICAZIONI E RISCHI ASSOCIATI ALLA STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO	65
7. SIMBOLI DEL DISPLAY.....	66
8. INDICATORI DI STATO DEL DISPOSITIVO.....	67
9. ISTRUZIONI DI RICARICA.....	70
10. ISTRUZIONI DI RICARICA.....	72
11. FUNZIONI.....	72
12. COME UTILIZZARE gammaCore Sapphire	73
13. PULIZIA.....	79
14. MANIPOLAZIONE DEL PRODOTTO	79
15. RISOLUZIONE DEI PROBLEMI	80
16. SMALTIMENTO DEL PRODOTTO	80
17. DESCRIZIONE DEI SIMBOLI E DELLA NOMENCLATURA	81
18. INFORMAZIONI PER L'ORDINE.....	82
19. ORDINI E RESTITUZIONI DEL PRODOTTO.....	82
INFORMAZIONI AGGIUNTIVE PER OPERATORI SANITARI.....	83
20. DESCRIZIONE DEL PRODOTTO	84
21. AVVERTENZE E PRECAUZIONI	85
22. STUDI CLINICI	88
23. CLASSIFICAZIONE ELETTRICA	110
24. LINEE GUIDA SULLA COMPATIBILITÀ ELETTROMAGNETICA	110
25. INFORMAZIONI DI CONTATTO	114

Attenzione: è richiesta l'autorizzazione dell'operatore sanitario.

1. USO PREVISTO E DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

gammaCore Sapphire™ (dispositivo di stimolazione non invasiva del nervo vago) è destinato alla stimolazione non invasiva del nervo vago (nVNS) sul lato del collo. gammaCore è indicato per il trattamento e/o la prevenzione della cefalea primaria (emicrania, cefalea a grappolo ed emicrania continua) e della cefalea da sovradosaggio di farmaci (MOH) negli adulti.

gammaCore permette una lieve stimolazione elettrica del nervo vago, che viene trasmessa attraverso il collo e trasporta informazioni al sistema nervoso centrale. La durata di ciascuna stimolazione con gammaCore è di 2 minuti. Il paziente controlla il livello di intensità.

gammaCore somministra fino a 30 stimolazioni in un periodo di 24 ore, a partire dal momento in cui il dispositivo viene acceso e il livello di intensità viene inizialmente aumentato sopra il 3. Una volta raggiunto il numero massimo giornaliero di trattamenti, il dispositivo non erogherà più alcun trattamento fino al successivo periodo di 24 ore. Il numero delle stimolazioni residue disponibili in un periodo di 24 ore è indicato sul display (vedere Sezione 8). Il dispositivo gammaCore è ricaricabile e include una stazione di ricarica atta a caricare il dispositivo. LagammaCore Refill Card™viene utilizzato per caricare il dispositivo con giorni di terapia basati sulla prescrizione di un operatore sanitario.

gammaCore viene fornito non sterile.



Caratteristica del dispositivo	Descrizione/Usò
Stimolazione Superfici	Punti di contatto con la cute del paziente
Display	Indica lo stato del dispositivo (vedere Sezione 7)
Pulsante di accensione	Permette di accendere/spegnere il dispositivo
Pulsante di comando	Aumenta/riduce l'intensità della stimolazione
Cappuccio di protezione	Copre e protegge le superfici di stimolazione
Refill Card	Carica il dispositivo con la terapia
Custodia di ricarica	Ricarica il dispositivo (vedere Sezione 10)

Disponibile solo su autorizzazione dell'operatore sanitario.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

2. CHE COSA DEVO ASPETTARMI?

Le persone rispondono in modo diverso alla nVNS.

Trattamento preventivo della cefalea a grappolo

Per il trattamento preventivo della cefalea a grappolo e, se non diversamente indicato dall'operatore sanitario, dovrebbero essere applicati due trattamenti autosomministrati giornalieri, consistenti in tre stimolazioni consecutive di 2 minuti ciascuna.

Il primo trattamento giornaliero deve essere applicato entro 1 ora dal risveglio. Il secondo trattamento giornaliero deve essere applicato almeno 7-10 ore dopo il primo trattamento giornaliero. Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo.

Per il trattamento preventivo della cefalea a grappolo: un trattamento consiste in tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Se il trattamento non fornisce sollievo, il paziente dovrebbe continuare ad assumere i suoi medicinali abituali e, se necessario, consultare un medico.

Trattamento della fase acuta della cefalea a grappolo

Per il trattamento della fase acuta della cefalea a grappolo, se non diversamente indicato dall'operatore sanitario, ogni trattamento autosomministrato deve consistere in tre stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna, applicate consecutivamente all'insorgenza del dolore o dei sintomi di cefalea a grappolo.

Se l'attacco di cefalea a grappolo non si arresta, è possibile somministrare un trattamento aggiuntivo, consistente in tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna, 3 minuti dopo il primo trattamento.

Per la cefalea a grappolo: un trattamento consiste in tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Se il trattamento non fornisce sollievo, il paziente dovrebbe continuare ad assumere i suoi medicinali abituali e, se necessario, consultare un medico.

Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo.

Trattamento preventivo dell'emicrania

Per il trattamento preventivo dell'emicrania e, se non diversamente indicato dall'operatore sanitario, dovrebbero essere applicati tre trattamenti autosomministrati giornalieri, consistenti in due stimolazioni consecutive di 2 minuti ciascuna.

Il primo trattamento giornaliero deve essere applicato entro 1 ora dal risveglio. Il secondo trattamento giornaliero deve essere applicato a metà giornata. Il terzo trattamento giornaliero deve essere applicato di sera. Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo.

Per il trattamento preventivo dell'emicrania: un trattamento consiste in due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Se il trattamento non fornisce sollievo, il paziente dovrebbe continuare ad assumere i suoi medicinali abituali e, se necessario, consultare un medico.

Trattamento della fase acuta dell'emicrania

Per il trattamento della fase acuta dell'emicrania e, se non diversamente indicato dall'operatore sanitario, ogni trattamento autosomministrato deve consistere in due stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna, applicate all'insorgenza del dolore o dei sintomi. Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo.

Se 20 minuti dopo l'inizio del primo trattamento il dolore non è diminuito, è possibile somministrare un ulteriore trattamento, costituito da due stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna.

Se dopo 2 ore dall'inizio del primo trattamento il dolore non è scomparso, è possibile somministrare un terzo trattamento, costituito da due stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna.

Per la cefalea emicranica: un trattamento consiste in due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Se il trattamento non fornisce sollievo, il paziente dovrebbe continuare ad assumere i suoi medicinali abituali e, se necessario, consultare un medico.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

3. EFFETTI COLLATERALI COMUNEMENTE ASSOCIATI A gammaCore

Gli effetti collaterali più comuni (segnalati da più dell'1% di pazienti che hanno partecipato agli studi gammaCore) comprendono i seguenti:



- Disagio in corrispondenza del sito di applicazione
- Irritazione/arrossamento in corrispondenza del sito di applicazione
- Dolore localizzato nell'area di viso/testa/collo (compreso mal di denti)
- Spasmi e/o contrazioni muscolari, nell'area di viso/testa/collo (compresi intorpidimento del viso e/o tensione del labbro)
- Mal di testa/emicrania
- Vertigini
- Formicolio, pizzicore o una sensazione di prurito in corrispondenza dell'area di cute dove viene applicato il dispositivo (parestesia/disestesia)

Questi effetti collaterali di norma si risolvono immediatamente una volta completata la stimolazione.

4. DOVRÒ ANCORA ASSUMERE MEDICINALI?

Insieme al paziente, il medico determinerà un programma di trattamento continuo, compreso l'uso di eventuali terapie e/o farmaci aggiuntivi. È importante seguire sempre le raccomandazioni del proprio operatore sanitario in merito ai farmaci assunti.

5. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

	Le avvertenze indicano istruzioni che devono essere osservate al fine di evitare lesioni gravi o la morte dell'utente del dispositivo o del paziente.
	Le precauzioni indicano istruzioni che devono essere osservate al fine di evitare danni alle apparecchiature o una riduzione della qualità del trattamento.



Avvertenze

- Gli effetti a lungo termine dell'uso continuo di gammaCore (nVNS) non sono stati valutati.
- La sicurezza e l'efficacia del dispositivo non sono state valutate nelle seguenti categorie di pazienti, pertanto, gammaCore NON è indicato per:
 - o Pazienti con un dispositivo medico impiantabile attivo, quale un pacemaker, una protesi acustica impiantabile o qualsiasi altro dispositivo elettronico impiantato
 - o Pazienti con diagnosi di stenosi arteriosa (aterosclerosi carotidea)
 - o Pazienti precedentemente sottoposti a intervento chirurgico di recisione del nervo vago (vagotomia)
 - o Pazienti pediatrici
 - o Donne in stato di gravidanza
 - o Pazienti affetti da cancro attivo o cancro in remissione
 - o Pazienti affetti da ipertensione, ipotensione, bradicardia o tachicardia clinicamente significativa
 - o Pazienti con un'anatomia cervicale anormale
 - o Pazienti con anamnesi di tumore cerebrale
 - o Pazienti con aneurisma
 - o Pazienti con "emorragia o trauma cranico"
 - o Pazienti con anamnesi di cardiopatia basale o malattia cardiovascolare aterosclerotica, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, grave malattia coronarica nota o recente infarto miocardico (negli ultimi 5 anni)
 - o Pazienti con anamnesi di intervallo QT prolungato o aritmia
 - o Pazienti con anamnesi di ECG basale anormale (es. Blocco cardiaco di secondo o terzo grado, fibrillazione atriale, flutter atriale, anamnesi recente di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare o contrazione ventricolare prematura clinicamente significativa)
 - o Pazienti con ipertensione non controllata
 - o Pazienti con anamnesi di crisi convulsive
- **Non utilizzare gammaCore:**
 - o Durante la guida di veicoli, l'uso di macchinari o durante qualsiasi attività che possa comportare un rischio di lesioni
 - o Se si è portatori di un dispositivo metallico quali ad es. stent, placche ossee o viti ossee impiantate in corrispondenza o in prossimità del collo. È necessario comunicare all'operatore sanitario qualsiasi intervento chirurgico programmato che potrebbe comportare l'uso di impianti
 - o In prossimità di macchinari che utilizzano fasci di microonde, RM, RF per uso chirurgico o tomografia computerizzata
 - o In un'atmosfera esplosiva o in presenza di miscele gassose infiammabili
 - o Presenza di una ferita aperta, un'eruzione cutanea, un'infezione, un gonfiore, un taglio, una piaga, un cerotto medicato o una o più cicatrici chirurgiche sul collo, in corrispondenza dell'area da trattare
 - o Pelle umida o bagnata, se ci si trova in acqua oppure si è appena usciti dall'acqua (ad es.: doccia, vasca da bagno, piscina, ecc.)
 - o Se si utilizza contemporaneamente un altro dispositivo (ad es. unità TENS, stimolatore muscolare) o un qualsiasi dispositivo elettronico portatile (ad es. un cellulare)
- Se i sintomi persistono o si aggravano, rivolgersi all'operatore sanitario.
- Il trattamento deve essere somministrato da un'operatore sanitario. L'operatore sanitario o il Servizio clienti di electroCore devono informare il paziente sull'uso appropriato di gammaCore.



Precauzioni

Prima dell'uso:

- Prima di utilizzare il dispositivo gammaCore, è necessario leggere le relative *Istruzioni per l'uso*. Tuttavia, la lettura delle *Istruzioni per l'uso* potrebbe non essere sufficiente a spiegare in modo esauriente l'uso sicuro ed efficace del dispositivo. È quindi consigliabile rivolgersi all'operatore sanitario o al Servizio clienti electroCore in caso di domande in merito all'uso del dispositivo o per ricevere chiarimenti su eventuali contenuti delle *Istruzioni per l'uso*.
- Utilizzare gammaCore esclusivamente secondo quanto descritto nelle *Istruzioni per l'uso* o come indicato dall'operatore sanitario.
- Usare esclusivamente gel elettroconduttivi approvati da electroCore per il dispositivo gammaCore. Contattare il Servizio clienti electroCore per un gel approvato da electroCore che funzioni con il dispositivo.
- Prima di sottoporsi al trattamento con il dispositivo gammaCore, rimuovere eventuali gioielli che possano entrare in contatto con l'area da trattare. (collane, orecchini ecc.).
- Prima dell'uso, esaminare sempre attentamente il dispositivo per rilevare la presenza di eventuali segni di danneggiamenti o difetti.
- Non condividere gammaCore con altre persone.

Non utilizzare gammaCore se:

- Le superfici di stimolazione sono rotte o incrinate.
- L'involucro esterno è incrinato, ammaccato o sembra essere danneggiato.
- “E7” è visualizzato sullo schermo quando il dispositivo viene attivato. “E7” significa che è presente un errore (vedere la Sezione 7).
- La data di scadenza è stata oltrepassata. La data di scadenza è riportata sulla confezione del dispositivo.

Durante il trattamento:

Sospendere il trattamento nel caso si manifestino:

- Sensazione di stordimento, vertigini o dolore al torace
- Eccessiva irritazione cutanea

Se il dispositivo sembra funzionare in modo inadeguato, interrompere l'uso, continuare ad assumere i farmaci abituali e, se necessario, rivolgersi a un medico. Ove possibile, contattare il Servizio clienti electroCore per ricevere assistenza con il dispositivo; il Servizio clienti non può fornire assistenza medica.

Cura del dispositivo:

- Spegner gammaCore quando non viene utilizzato. Se il dispositivo non viene spento, la batteria potrebbe scaricarsi completamente, impedendo al dispositivo di erogare il trattamento quando necessario. Se la batteria si scarica, collocarla sulla stazione di ricarica per ricaricarla.
- Tenere gammaCore lontano dall'acqua o da altri liquidi, inclusi i liquidi detergenti.
- L'umidità può danneggiare il dispositivo. Tenere gammaCore lontano da apparecchiature quali nebulizzatori e bollitori.
- Conservare gammaCore in un luogo sicuro, fuori dalla portata dei bambini.
- L'esposizione del dispositivo a temperature estreme non comprese nell'intervallo tra 0°C e 38°C (da 32°F a 100°F) potrebbe causarne un funzionamento anomalo. Tenere il dispositivo gammaCore lontano da fonti di calore quali caminetti e caloriferi.
- Non tentare di sostituire la batteria del dispositivo. Se il dispositivo non funziona, contattare il Servizio clienti electroCore.

- Non aprire o smontare l'involucro oppure tentare di riparare o modificare il dispositivo. Non sono presenti parti riparabili dall'utente. Se il dispositivo non funziona, contattare il Servizio clienti electroCore.
- Non danneggiare, bruciare o perforare intenzionalmente il dispositivo.
- Le apparecchiature di comunicazione wireless quali dispositivi wireless di reti domestiche, cellulari, telefoni cordless e relative basi e walkie-talkie possono interferire con il dispositivo. Quando in uso, tenere gammaCore almeno a 3,3 m di distanza da queste apparecchiature.

6. POTENZIALI COMPLICAZIONI E RISCHI ASSOCIATI ALLA STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO













I seguenti rischi e complicanze sono stati associati ad altri dispositivi VNS e potrebbero verificarsi con gammaCore.

- Tosse
- Disturbi gastrointestinali
- Mal di testa
- Raucedine o alterazione del tono della voce
- Battito cardiaco irregolare (aritmia)
- Sensazione di stordimento/capogiri
- Gusto metallico
- Spasmi e/o contrazioni muscolari in corrispondenza di testa/collo/viso
- Nausea
- Dolore
- Respiro affannoso (dispnea)
- Irritazione cutanea
- Formicolio, pizzicore o una sensazione di prurito (parestesia/disestesia)

Vedere la Sezione 3 per gli effetti collaterali comunemente associati all'uso di gammaCore.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.







7. SIMBOLI DEL DISPLAY

Descrizione icona	Icona	Display di esempio	Descrizione
Trattamenti rimanenti			6 trattamenti rimanenti entro un periodo di 24 ore
Livello di intensità			Livello di intensità a 23
Giorni rimanenti			30 giorni rimanenti fino al giorno in cui il dispositivo non erogherà più stimolazioni
Livello di intensità all'ultimo impiego			L'ultimo livello di intensità erogato è stato 23
Batteria			La batteria è in carica
Ricarica			Lettura della Refill Card in corso








Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

8. INDICATORI DI STATO DEL DISPOSITIVO



gammaCore è dotato di un indicatore visivo (display) e di un segnale acustico (bip) che indicano lo stato del dispositivo.

Stato	Display	Suono	Azione utente
Avvio/ Pronto per l'uso	Giorni rimanenti Stimolazioni rimanenti 	1 breve segnale acustico dopo l'accensione	Seguire le istruzioni riportate in “Come utilizzare” (vedere la Sezione 12)
Dispositivo in uso	Livello di intensità (min 1 - max 40) 	Un breve segnale acustico ogni volta che l'intensità viene aumentata/ diminuita	Seguire le istruzioni riportate in “Come utilizzare” (vedere la Sezione 12)
Stimolazione Completa	1. Numero di giorni rimanenti  2. Numero di stimolazioni Rimanenti entro un periodo di 24 ore  3. Ultimo livello di intensità utilizzato 	2 brevi segnali acustici	NESSUNA: Il dispositivo si spegne automaticamente.
Errore		Segnali acustici prolungati ripetuti	Il dispositivo si spegne automaticamente dopo 10 secondi Riavviare il dispositivo (Spegnere e riaccendere)*

*Se l'errore non viene risolto, contattare il Servizio clienti electroCore.

Stato	Display	Suono	Azione utente
No Stimolazioni Rimanenti		Segnali acustici prolungati ripetuti	Il dispositivo si spegne automaticamente Numero massimo di trattamenti raggiunto nelle 24 ore. Attendere il successivo periodo di 24 ore
Scaduto/No Giorni rimanenti		Segnali acustici prolungati ripetuti	Il dispositivo si spegne automaticamente Ricarica con Refill Card*
Batteria scarica		Segnali acustici prolungati ripetuti	Collocare in stazione di ricarica
Batteria esaurita	Nessuna	Nessuna	Collocare in stazione di ricarica
In carica	Barre indicatrici ricarica batteria lampeggianti a incremento di valore 	Nessuna	Permettere al dispositivo di caricarsi completamente
In carica Completa		Nessuna	Rimuovere il dispositivo dalla stazione di ricarica Il dispositivo è pronto all'uso
Il dispositivo non è interamente posizionato di ricarica di ricarica		Nessuna	Assicurarsi che il dispositivo sia interamente posizionato sulla stazione
Di ricarica Errore		Segnali acustici prolungati ripetuti	Rimuovere il dispositivo dalla stazione di ricarica e riposizionarlo* Scollegare l'adattatore di alimentazione della base di ricarica dalla presa e reinserirlo di nuovo*

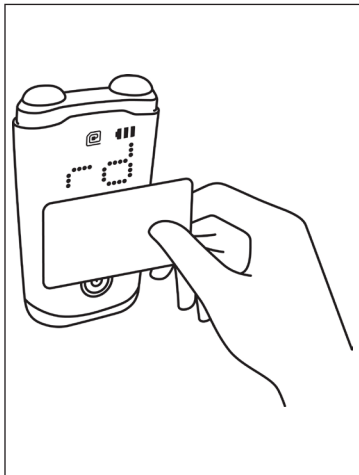
*Se l'errore non viene risolto, contattare il Servizio clienti electroCore.

Stato	Display	Suono	Azione utente
In ricarica Errore		Nessuna	Riavviare il dispositivo (Spegnere e riaccendere)* Se l'errore non viene risolto, contattare il Servizio clienti electroCore*
Errore scheda		Nessuna	Attendere 24 ore e riavviare il dispositivo (Spegnere e riaccendere)*

*Se l'errore non viene risolto, contattare il Servizio clienti electroCore.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

9. ISTRUZIONI DI RICARICA



1. Attivare il dispositivo gammaCore premendo il pulsante di accensione. Tenere a portata di mano la Refill Card.
2. Una volta acceso il dispositivo, posizionare immediatamente la Refill Card sul dispositivo, in modo da poter visualizzare il display (come mostrato nello schema).
3. Al momento della lettura della Refill Card, il dispositivo gammaCore mostrerà la dicitura "rd" e un'icona.
4. gammaCore emetterà **due volte un segnale acustico** quando il dispositivo è stato caricato con i giorni. Il dispositivo è pronto per essere utilizzato per il trattamento.

NOTA: Se compare la dicitura "bd", si è verificato un errore durante il processo di ricarica. Spegnere e riaccendere il dispositivo.

NOTA: Se si verificano 5 errori di ricarica consecutivi, comparirà la dicitura "Ec". Attendere 24 ore e riprovare oppure contattare il Servizio clienti electroCore.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

10. ISTRUZIONI DI RICARICA

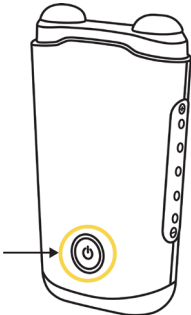
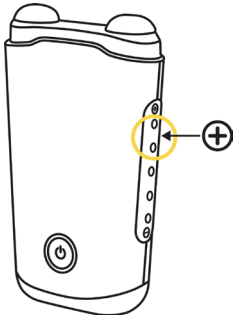
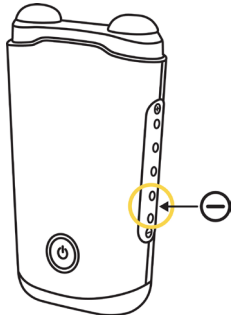


1. Collegare il cavo di alimentazione di KEEP STATION a una presa di corrente. Utilizzare solo il cavo di alimentazione fornito con la custodia di ricarica.
2. Con il pulsante di accensione rivolto verso l'alto, posizionare il dispositivo sulla custodia di ricarica. Il dispositivo dovrebbe entrare nella custodia di ricarica con facilità. Non forzare il dispositivo nella custodia di ricarica.
3. Il display del dispositivo visualizzerà "Ch" con le barre indicatrici di ricarica della batteria che lampeggiano e incrementano di valore.
4. Quando il dispositivo ha terminato la ricarica, il display visualizzerà "dn". Il dispositivo è pronto per essere utilizzato per il trattamento.
5. Se sul dispositivo compare la dicitura "Un", rimuovere il dispositivo e posizionarlo nella custodia di ricarica.
6. Se sul dispositivo compare la dicitura "Er", scollegare il cavo di alimentazione dalla presa e ricollegarlo. Se sul display del dispositivo permane la dicitura "Er", contattare il Servizio clienti electroCore.

NOTA: Caricare il dispositivo prima del primo utilizzo. Lasciare in ricarica il dispositivo 6-7 ore per una carica completa. Le alte temperature possono aumentare il tempo di ricarica. Se il dispositivo è scarico, sono sufficienti pochi minuti per caricarlo per altri 2-3 trattamenti. Monitorare la durata della batteria e ricaricarlo nella misura necessaria per mantenere un adeguato numero di trattamenti sul dispositivo (vedere la Sezione 8 per informazioni sullo stato del dispositivo e del trattamento).

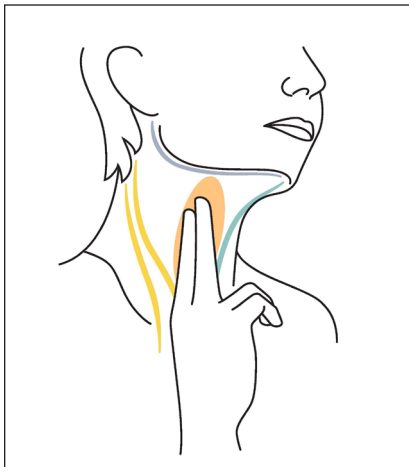
Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

11. FUNZIONI

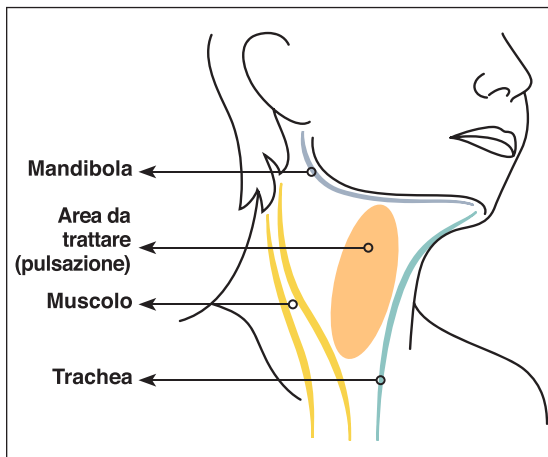
Pulsante di accensione	Aumentare l'intensità	Diminuire l'intensità
		
<p>Premere il pulsante di accensione per accendere il dispositivo</p> <p>Tenere premuto il pulsante di accensione per spegnere il dispositivo</p>	<p>Premere la parte superiore del pulsante di comando</p>	<p>Premere la parte inferiore del pulsante di controllo</p>

12. COME UTILIZZARE gammaCore Sapphire™

Configurazione



1. Rimuovere eventuali gioielli che possano entrare in contatto con l'area da trattare.
2. Sedersi in posizione comoda. (Un luogo dove sia possibile vedere il proprio collo in uno specchio sarebbe utile).
3. Individuare l'area da trattare. A tal fine, localizzare le pulsazioni in corrispondenza di un lato del collo. Il nervo vago si trova nella stessa area. Accertarsi che l'area da trattare sia pulita e asciutta.

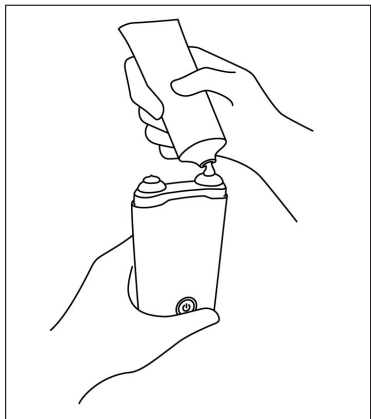


Le superfici di stimolazione del dispositivo devono essere posizionate in base ai seguenti punti di riferimento anatomici:

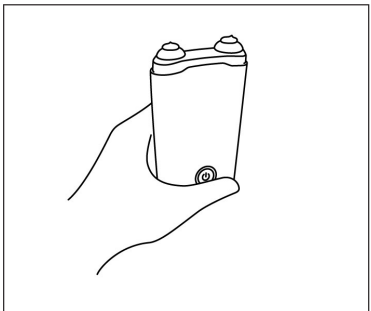
- Sul punto di rilevamento delle pulsazioni (in arancione); è l'area da trattare
- Davanti al grande muscolo sul lato del collo (in giallo)
- Appena sotto la mandibola inferiore (in grigio)
- Allineate accanto alla trachea (in verde)



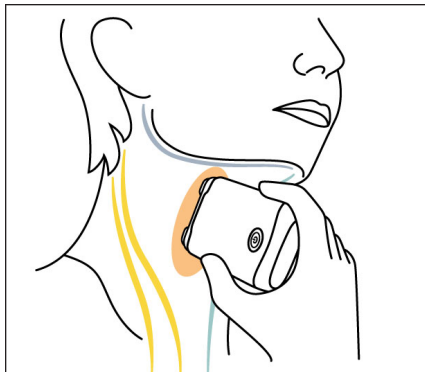
4. Rimuovere il cappuccio.



5. Applicare una piccola quantità di gel (della dimensione di un pisello) su ciascuna superficie di stimolazione. Se non si applica il gel nel modo indicato, la stimolazione può risultare fastidiosa o meno efficace.



ATTENZIONE: usare esclusivamente gel elettroconduttivi approvati da electroCore con il dispositivo gammaCore. Contattare il Servizio clienti electroCore per un gel approvato da electroCore che funzioni con il dispositivo (vedere la sezione 25).



6. Attivare il dispositivo gammaCore premendo il pulsante di accensione. Una volta pronto per l'uso, il dispositivo emetterà un segnale acustico. Saranno visualizzati il numero di stimolazioni disponibili per il periodo di 24 ore e dei giorni rimanenti.
7. Posizionare il dispositivo sul lato del collo, sull'area da trattare. Esercitare una pressione da lieve a moderata in modo tale che il dispositivo stabilisca un buon contatto con la cute; tuttavia, non applicare una pressione eccessiva sul collo.
8. Aumentare il livello di intensità premendo ripetutamente la parte superiore del pulsante di controllo sul livello massimo tollerabile. Il dispositivo emetterà un segnale acustico ogni volta che si preme il pulsante di comando e il display indicherà un valore numerico, compreso tra 1 a 40, che indica il livello di intensità. A questo punto è probabile che si sentano le contrazioni muscolari nell'area che viene trattata. Queste contrazioni sono normali e dovrebbero cessare dopo aver completato la stimolazione. Il livello di intensità appropriato cambia da persona a persona.

NOTA: durante la stimolazione, la presenza di contrazioni muscolari non dolorose nella regione del collo è normale e non rappresenta un motivo per interrompere la stimolazione. Se le contrazioni muscolari sono troppo intense o dolorose:

- a. Rimuovere gammaCore dal collo
- b. Ridurre l'intensità premendo la parte inferiore del pulsante di comando
- c. Posizionare nuovamente gammaCore sul collo in corrispondenza del rilevamento delle pulsazioni e aumentare di nuovo il livello di intensità premendo l'area superiore del pulsante di controllo

Se la stimolazione è ancora intollerabile, spegnere il dispositivo tenendo premuto il pulsante di accensione e interrompere la stimolazione.

ATTENZIONE: non accendere nuovamente il dispositivo gammaCore fino al momento della preparazione del trattamento successivo. Il numero di stimolazioni somministrabili con il dispositivo è limitato.

9. Somministrazione del trattamento

a. Trattamento preventivo della cefalea a grappolo

Due trattamenti autosomministrati giornalieri, consistenti in tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Il primo trattamento giornaliero deve essere applicato entro 1 ora dal risveglio. Il secondo trattamento giornaliero deve essere applicato almeno 7-10 ore dopo il primo trattamento giornaliero.

Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo. Vedere la Figura 1 al termine di questa sezione per un esempio di trattamento preventivo della cefalea a grappolo.

b. Trattamento della fase acuta della cefalea a grappolo

Ogni trattamento autosomministrato deve consistere in tre stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna, applicate consecutivamente all'insorgenza del dolore o dei sintomi di cefalea a grappolo.

Se l'attacco di cefalea a grappolo non si arresta, è possibile somministrare altre tre stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna, 3 minuti dopo il primo trattamento.

Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo. Vedere la Figura 2 al termine di questa sezione per un esempio di trattamento di un solo attacco.



c. Trattamento preventivo dell'emicrania

Tre trattamenti autosomministrati giornalieri, consistenti in due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Il primo trattamento giornaliero deve essere applicato entro 1 ora dal risveglio. Il secondo trattamento giornaliero deve essere applicato a metà giornata. Il terzo trattamento giornaliero deve essere applicato di sera.

Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo. Vedere la Figura 3 al termine di questa sezione per un esempio di trattamento preventivo dell'emicrania.

d. Trattamento della fase acuta dell'emicrania

Ogni trattamento autosomministrato deve consistere in due stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna, applicate consecutivamente all'insorgenza del dolore. Le stimolazioni possono essere applicate su entrambi i lati del collo.

Se 20 minuti dopo l'inizio del primo trattamento il dolore non è diminuito, è possibile somministrare un ulteriore trattamento, costituito da due stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna.

Se dopo 2 ore dall'inizio del primo trattamento il dolore non è scomparso, è possibile somministrare un terzo trattamento, costituito da due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Vedere la Figura 4 al termine di questa sezione per un esempio di trattamento della fase acuta dell'emicrania.

NOTA: La durata di ciascuna stimolazione, 2 minuti, è un tempo sufficiente per il corretto posizionamento di gammaCore e per l'impostazione del livello di intensità appropriato.

NOTA: Accertarsi che entrambe le superfici di stimolazione restino in contatto con la cute durante la somministrazione della stimolazione. La verifica davanti a uno specchio può risultare utile finché non si prenda dimestichezza con l'uso e il corretto posizionamento del dispositivo.

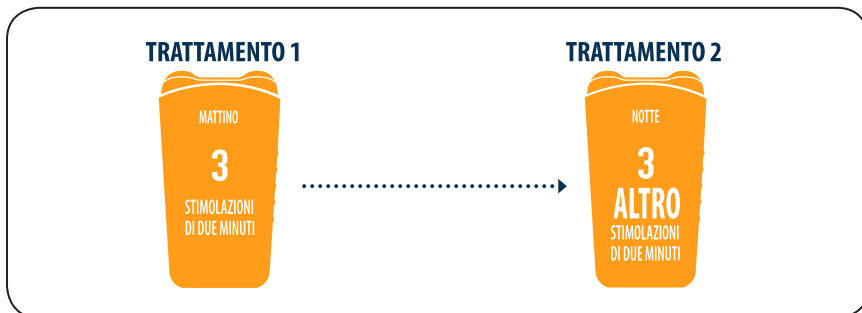
10. Dopo ogni stimolazione, rimuovere il dispositivo. Dopo il completamento della stimolazione, il dispositivo visualizzerà il numero di stimolazioni e di giorni rimanenti e l'ultimo livello di intensità prima di spegnersi automaticamente.

NOTA: la stimolazione cessa automaticamente dopo 2 minuti. Il dispositivo emette 2 brevi segnali acustici e interrompe automaticamente la stimolazione.

NOTA: i giorni e i trattamenti rimanenti possono essere visionati accendendo il dispositivo. Tuttavia, non regolare il livello di intensità a più di tre (3) finché non si appronta il trattamento. Il dispositivo conta ogni volta che il livello di intensità è maggiore di tre (3) come una stimolazione. Il numero di stimolazioni somministrabili con il dispositivo in un periodo di 24 ore è limitato.

11. Pulire il dispositivo rimuovendo il gel residuo dalle superfici di stimolazione utilizzando un panno morbido e asciutto (vedere la Sezione 13).
12. Rimuovere l'eccesso di gel dal collo con un panno o un fazzoletto. Il gel non deve essere lasciato sulla cute e in alcune persone può causare irritazione cutanea.
13. Dopo l'uso, rimettere il cappuccio sul dispositivo.

Figura 1. Trattamento preventivo della cefalea a grappolo*



*Il primo trattamento consiste in tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna, applicate su entrambi i lati del collo entro 1 ora dal risveglio. Un secondo trattamento costituito da tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna deve essere applicato almeno 7-10 ore dopo il primo trattamento giornaliero.

Figura 2. Trattamento della fase acuta della cefalea a grappolo*



*Il primo trattamento consiste in tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna, applicate su entrambi i lati del collo all'insorgenza del dolore o dei sintomi di cefalea a grappolo. Se il dolore è ancora presente 3 minuti dopo il primo trattamento, può essere applicato un secondo trattamento di tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna. È possibile trattare fino a 4 attacchi al giorno; tuttavia, non superare le 24 stimolazioni al giorno.

Figura 3. Trattamento preventivo dell'emicrania*



*Il primo trattamento consiste in due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna, applicate su entrambi i lati del collo entro 1 ora dal risveglio. A metà giornata, deve essere applicato un secondo trattamento, composto da tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna. Di sera, deve essere applicato un secondo trattamento, composto da tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

Figura 4. Trattamento della fase acuta dell'emicrania*



*Il primo trattamento consiste in due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna, applicate su entrambi i lati del collo all'insorgenza del dolore o dei sintomi. Se 20 minuti dopo l'inizio del primo trattamento il dolore non è diminuito, è possibile somministrare un ulteriore trattamento, costituito da due stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna. Se dopo 2 ore dall'inizio del primo trattamento il dolore non è scomparso, è possibile somministrare un terzo trattamento, costituito da due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna.

13. PULIZIA

- Pulire il dispositivo dopo ogni utilizzo strofinando delicatamente l'involucro esterno e le superfici di stimolazione con un panno morbido e asciutto al fine di rimuovere il gel residuo.
- Dopo l'uso, rimettere i cappucci sul dispositivo per proteggere le superfici di stimolazione da sporcizia, detriti o eventuali danni.



PRECAUZIONI:

- Non immergere il dispositivo in acqua, in quanto non è impermeabile.
- Non usare saponi, antisettici per le mani, detersivi o altri detergenti per pulire il dispositivo.

14. MANIPOLAZIONE DEL PRODOTTO

Condizioni operative – gammaCore Sapphire™

- Intervallo di temperatura: da 0 °C a 38 °C (da 32 °F a 100 °F)
- Umidità: 10%-90%
- Pressione barometrica: 80-101 kPa
- Altitudine: utilizzare al di sotto dei 2.000 m
- Potenza di uscita massima: 30 V (picco), 60 mA (picco)
- Impedenza di carico: 450-550 Ohm
- Il dispositivo gammaCore genera un segnale elettrico costituito da cinque impulsi da 5.000 Hz, ripetuti a una frequenza di 25 Hz. La forma d'onda dell'impulso di gammaCore corrisponde approssimativamente a un'onda sinusoidale.

Condizioni operative – Stazione di ricarica

- Intervallo di temperatura: 0 °C-38 °C (32 °F-100 °F)
- Umidità: 10%-90%
- Pressione barometrica: 80-101 kPa
- Altitudine: utilizzare al di sotto dei 2.000 m
- Utilizzare la stazione di ricarica solo al coperto
- Non posizionare oggetti che non siano il dispositivo gammaCore sulla superficie di ricarica
- Potenza di uscita massima: 5,5V DC, 5W
- Assorbimento: 100-240 VAC, 50-0 Hz, 0,4 A max

Condizioni di conservazione/trasporto

- Il dispositivo gammaCore deve essere conservato a temperatura ambiente, lontano dall'umidità
- Intervallo di temperatura: 0 °C-38 °C (32 °F-100 °F)
- Umidità: 10%-90%
- Pressione barometrica: 80-101 kPa
- Rimettere il cappuccio dopo ogni utilizzo
- Conservare il dispositivo in un luogo (ad es., cassetto o scaffale) dove non sia possibile la rimozione accidentale del cappuccio.

Durata utile

- La durata utile di gammaCore è di 3 anni dalla data di produzione (fare riferimento all'etichetta della confezione per la data di scadenza).
- La durata utile del gel elettroconduttivo è di 5 anni.

15. RISOLUZIONE DEI PROBLEMI

Il dispositivo gammaCore non si accende

- Il dispositivo gammaCore è scarico. Ricaricare il dispositivo gammaCore posizionandolo nella custodia di ricarica (vedere Sezione 10).
- Riavviare il dispositivo gammaCore. Spegnerlo e riaccendere il dispositivo gammaCore.
- Contattare il Servizio clienti electroCore.

Il dispositivo gammaCore non si carica

- Se compare la dicitura “Er”, rimuovere il dispositivo gammaCore dalla custodia di ricarica e riporlo nella custodia.
- Se compare la dicitura “Un”, rimuovere il dispositivo gammaCore e ricollocarlo nella custodia di ricarica. Se permane la dicitura “Un”, muovere il dispositivo nella custodia di ricarica.
- Assicurarsi che il cavo di ricarica sia collegato a una presa di corrente.
- Assicurarsi che il cavo di ricarica sia inserito nella custodia di ricarica.

gammaCore non ha stimolazioni/giorni residui

- Ricaricare gammaCore con una Refill Card gammaCore. Se necessario, contattare il Servizio clienti electroCore per ordinare una Refill Card.

16. SMALTIMENTO DEL PRODOTTO























Le normative vigenti richiedono che lo smaltimento di apparecchiature elettriche ed elettroniche, tra cui i dispositivi medici utilizzati e non utilizzati, sia gestito in maniera controllata. I prodotti che possono risultare contaminati in seguito all'uso o che possono contenere sostanze chimiche o elementi che potrebbero rappresentare un rischio per le persone o per l'ambiente devono essere smaltiti in conformità alle normative applicabili. Contattare il Servizio clienti per qualsiasi domanda relativa al corretto smaltimento del dispositivo.

NOTA: gammaCore contiene una batteria al litio che non può essere rimossa dall'utente.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

17. DESCRIZIONE DEI SIMBOLI E DELLA NOMENCLATURA

	Data di scadenza		Seguire le istruzioni operative
	Numero di lotto		Produttore
	Numero di catalogo/Numero di riferimento	IP22	Protezione da oggetti solidi estranei $\geq 12,5$ mm e ingresso dell'acqua a 15°
	Pericolo di scossa elettrica		Parte applicata di tipo BF
	Numero di serie		Temperatura di conservazione
	Non sterile	xyyyGzzzz (etichetta confezione)	Data di produzione sull'etichetta della confezione, dove: yy è l'anno di produzione, ad es., 2518G1001 indica che l'anno di produzione è il 2018
	AVVERTENZA La mancata osservanza di queste istruzioni può provocare gravi lesioni o la morte del paziente o dell'utente		Radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti
	PRECAUZIONE La mancata osservanza di queste istruzioni può provocare danni alle apparecchiature o una riduzione della qualità del trattamento		Intervallo di pressione atmosferica
	Consultare il manuale di istruzioni		Intervallo di umidità relativa
	Informazioni o informazioni aggiuntive disponibili		Non compatibile con RM
	Raccolta differenziata dei rifiuti di apparecchiature elettriche ed elettroniche		Rappresentante autorizzato

18. INFORMAZIONI PER L'ORDINE

È richiesta l'autorizzazione da parte dell'operatore sanitario.

Numero di catalogo	Descrizione
10016-20302	gammaCore Sapphire, Kit di partenza da 31 giorni
10016-20303	gammaCore Sapphire, Kit di partenza da 93 giorni
10016-23131	gammaCore Sapphire, Kit di ricarica da 31 giorni
10016-23193	gammaCore Sapphire, Kit di ricarica da 93 giorni
40000-00103	Gel conduttivo gammaCore

19. ORDINI E RESTITUZIONI DEL PRODOTTO

Per ulteriori informazioni sulle ordinazioni di gammaCore, chiamare il Servizio clienti electroCore.

Le richieste di restituzione di un dispositivo, incluse quelle per dispositivi non funzionanti, devono essere inviate al Servizio clienti electroCore.

Consultare la Sezione 25 per le informazioni di contatto del Servizio clienti electroCore.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE PER GLI OPERATORI SANITARI

20. DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

gammaCore Sapphire™ (dispositivo di stimolazione non invasiva del nervo vago) è un dispositivo portatile manuale multifunzionale ricaricabile, costituito da una batteria ricaricabile, un sistema elettronico di generazione e amplificazione dei segnali e due pulsanti per il controllo dell'ampiezza del segnale da parte del paziente. Il dispositivo fornisce un feedback visibile (display) e sonoro (bip) relativi allo stato del dispositivo stesso e della stimolazione. Una coppia di superfici in acciaio inossidabile, che costituiscono le superfici di contatto con la cute ("superfici di stimolazione"), permettono di erogare un segnale elettrico brevettato. Il paziente applica un gel conduttivo approvato da electroCore sulle superfici di stimolazione al fine di mantenere un percorso conduttivo ininterrotto dalle superfici di stimolazione alla cute del collo. A tale scopo, tubetti di gel approvato da electroCore sono forniti in dotazione con ciascun kit di partenza e di ricarica gammaCore. Quando non utilizzate, le superfici di stimolazione sono protette da un cappuccio.



gammaCore genera un segnale elettrico a bassa tensione costituito da cinque impulsi da 5.000 Hz ripetuti a una frequenza di 25 Hz. La forma d'onda dell'impulso di gammaCore corrisponde approssimativamente a un'onda sinusoidale con un valore di picco della tensione limitato a 24 volt quando il dispositivo è posizionato sulla cute e una corrente massima di uscita di 60 mA.

Il segnale viene trasmesso al nervo vago attraverso la cute del collo. gammaCore consente al paziente di posizionare e regolare in modo appropriato il livello di intensità della stimolazione come indicato dall'operatore sanitario. Ogni stimolazione è progettata per essere applicata per 2 minuti, dopo di che il dispositivo interrompe automaticamente l'erogazione della stimolazione. Ogni dispositivo permette trattamenti multipli (vedere Sezione 12).

Il dispositivo gammaCore eroga fino a 30 stimolazioni trattamenti in un periodo di 24 ore (vedere Sezione 12). Una volta raggiunto il numero massimo giornaliero di trattamenti, il dispositivo non erogherà più alcuna stimolazione fino al successivo periodo di 24 ore. La confezione include una stazione di ricarica atta a caricare gammaCore.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

21. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

	Le avvertenze indicano istruzioni che devono essere osservate al fine di evitare lesioni gravi o la morte dell'utente del dispositivo o del paziente.
	Le precauzioni indicano istruzioni che devono essere osservate al fine di evitare danni alle apparecchiature o una riduzione della qualità del trattamento.



Avvertenze

- Gli effetti a lungo termine dell'uso continuo di gammaCore (nVNS) non sono stati valutati.
- La sicurezza e l'efficacia del dispositivo non sono state valutate nelle seguenti categorie di pazienti, pertanto, gammaCore NON è indicato per:
 - o Pazienti con un dispositivo medico impiantabile attivo, quale un pacemaker, una protesi acustica impiantabile o qualsiasi altro dispositivo elettronico impiantato
 - o Pazienti con diagnosi di stenosi arteriosa (aterosclerosi carotidea)
 - o Pazienti precedentemente sottoposti a intervento chirurgico di recisione del nervo vago (vagotomia)
 - o Pazienti pediatrici
 - o Donne in stato di gravidanza
 - o pazienti affetti da cancro attivo o cancro in remissione
 - o Pazienti affetti da ipertensione, ipotensione, bradicardia o tachicardia clinicamente significativa
 - o Pazienti con un'anatomia cervicale anormale
 - o Pazienti con anamnesi di tumore cerebrale
 - o Pazienti con aneurisma
 - o Pazienti con "emorragia o trauma cranico"
 - o Pazienti con anamnesi di cardiopatia basale o malattia cardiovascolare aterosclerotica, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, grave malattia coronarica nota o recente infarto miocardico (negli ultimi 5 anni)
 - o Pazienti con anamnesi di intervallo QT prolungato o aritmia
 - o Pazienti con anamnesi di ECG basale anormale (ad es., blocco cardiaco di secondo o terzo grado, fibrillazione atriale, flutter atriale, anamnesi recente di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare o contrazione ventricolare prematura clinicamente significativa)
 - o Pazienti con ipertensione non controllata
 - o Pazienti con anamnesi di crisi convulsive
- **I pazienti non devono utilizzare gammaCore se:**
 - o Durante la guida di veicoli, l'uso di macchinari o durante qualsiasi attività che possa comportare un rischio di lesioni
 - o I portatori di un dispositivo metallico, quali stent, placche ossee o viti ossee impiantate in corrispondenza o in prossimità del collo. È necessario comunicare all'operatore sanitario qualsiasi intervento chirurgico programmato che potrebbe comportare l'uso di impianti

- o In prossimità di macchinari che utilizzano fasci di microonde, RM, RF per uso chirurgico o tomografia computerizzata
- o In un'atmosfera esplosiva o in presenza di miscele gassose infiammabili
- o Presenza di una ferita aperta, un'eruzione cutanea, un'infezione, un gonfiore, un taglio, una piaga, un cerotto medicato o una o più cicatrici chirurgiche sul collo, in corrispondenza dell'area da trattare
- o Pelle umida o bagnata, se ci si trova in acqua oppure si è appena usciti dall'acqua (ad es.: doccia, vasca da bagno, piscina, ecc.)
- o Se si utilizza contemporaneamente un altro dispositivo (ad es. unità TENS, stimolatore muscolare) o un qualsiasi dispositivo elettronico portatile (ad es. un cellulare)



Precauzioni

- Prima di utilizzare o prescrivere gammaCore, è necessario che l'operatore sanitario legga e comprenda tutte le istruzioni e l'etichettatura.
- Il dispositivo gammaCore non deve essere impiegato per scopi diversi dal suo uso previsto. Tenere in considerazione tutte le avvertenze e precauzioni.
- Gli studi clinici per il trattamento della fase acuta del dolore associato alla cefalea a grappolo episodica con gammaCore, sintetizzati qui di seguito, hanno valutato tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna, applicate all'insorgenza del dolore o dei sintomi di cefalea a grappolo. Se l'attacco di cefalea a grappolo non si arresta, è possibile somministrare altre tre stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna, 3 minuti dopo il primo trattamento. I trattamenti possono essere applicate su entrambi i lati del collo.
- Gli studi clinici per il trattamento della fase acuta della cefalea emicranica, sintetizzati qui di seguito, hanno valutato due stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna, applicate entro 20 minuti dall'insorgenza del dolore. Se dopo 15 minuti la cefalea emicranica è ancora presente, può essere applicato un secondo trattamento di tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna. Se dopo 2 ore dall'insorgenza della cefalea emicranica il dolore non è scomparso, è possibile somministrare un terzo trattamento, costituito da due stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna. L'uso di più di sei stimolazioni giornaliere per il trattamento della fase acuta dell'emicrania non è stato valutato.
- Le sperimentazioni cliniche per il trattamento preventivo della cefalea a grappolo, sintetizzate qui di seguito, hanno valutato tre stimolazioni consecutive della durata di 2 minuti ciascuna applicate entro 1 ora dal risveglio con altre tre stimolazioni da 2 minuti applicate 7-10 ore dopo l'applicazione giornaliera.
- L'operatore sanitario deve istruire i pazienti sull'utilizzo corretto del dispositivo gammaCore, informarli di tutti i rischi e di tutte le complicanze potenziali del trattamento e fornire loro il foglio illustrativo allegato al dispositivo.
- Usare esclusivamente gel elettroconduttivi approvati da electroCore con il dispositivo gammaCore. Contattare il Servizio clienti electroCore per un gel approvato da electroCore che funzioni con il dispositivo.
- Prima di sottoporsi al trattamento con il dispositivo gammaCore, i pazienti devono togliersi eventuali oggetti di gioielleria indossati presso o vicino al sito del trattamento (collane, orecchini ecc.).
- Il dispositivo gammaCore non deve essere applicato attraverso o sulla testa, direttamente sugli occhi, in modo da coprire la bocca, sul petto o sulla parte superiore della schiena né in corrispondenza del cuore.
- È necessario che l'operatore sanitario informi il paziente che utilizza gammaCore della necessità di comunicargli qualsiasi variazione del suo stato di salute. L'operatore sanitario deve quindi valutare nuovamente l'idoneità al trattamento del paziente che utilizza gammaCore sulla base delle nuove informazioni relative allo stato di salute del paziente stesso.

L'operatore sanitario dovrà informare il paziente in merito a quanto segue:

- **Non utilizzare gammaCore:**

- o Se l'area da trattare presenta ferite aperte, eruzioni cutanee, infezioni, edemi, lesioni cancerose, cerotti medicati o un'anatomia anomala
- o Se il dispositivo è stato danneggiato, se l'involucro esterno presenta incrinature o sembra essere danneggiato o se compare la dicitura "E7" sullo schermo quando il dispositivo viene attivato.
- o Se la cute del paziente è umida o bagnata
- o In concomitanza con altri dispositivi terapeutici (ad es., unità TENS, stimolatori muscolari)

- **Cura del dispositivo gammaCore**

I pazienti devono essere istruiti a:

- o Conservare gammaCore in un luogo sicuro, fuori dalla portata dei bambini.
- o Non utilizzare il dispositivo dopo la data di scadenza. La data di scadenza è riportata sulla confezione del dispositivo.
- o Spegnerne gammaCore quando non viene utilizzato. Se il dispositivo non viene spento, la batteria potrebbe scaricarsi completamente impedendo al dispositivo di erogare il trattamento quando necessario. Se la batteria si scarica, collocarla sulla stazione di ricarica per ricaricarla.
- o Se il dispositivo non funziona, contattare il Servizio clienti electroCore. Non tentare di aprire l'involucro, sostituire la batteria, smontare, riparare o modificare il dispositivo.
- o Non immergere, spruzzare o esporre il dispositivo gammaCore al contatto con l'acqua o altri liquidi, compresi i liquidi detergenti. L'umidità può danneggiare il dispositivo.
- o L'esposizione del dispositivo a temperature estreme non comprese nell'intervallo tra 0°C e 38°C (da 32°F a 100°F) potrebbe causarne un funzionamento anormale.
- o Non tagliare, bruciare o perforare il dispositivo.
- o Il dispositivo gammaCore richiede precauzioni particolari in relazione alle linee guida di compatibilità elettromagnetica (EMC) e deve essere manipolato conformemente alle informazioni EMC di cui alla Sezione 24.
- o Le apparecchiature di comunicazione RF portatili e mobili possono interferire con il funzionamento del dispositivo gammaCore (per maggiori informazioni, vedere la Sezione 24).

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

22. STUDI CLINICI

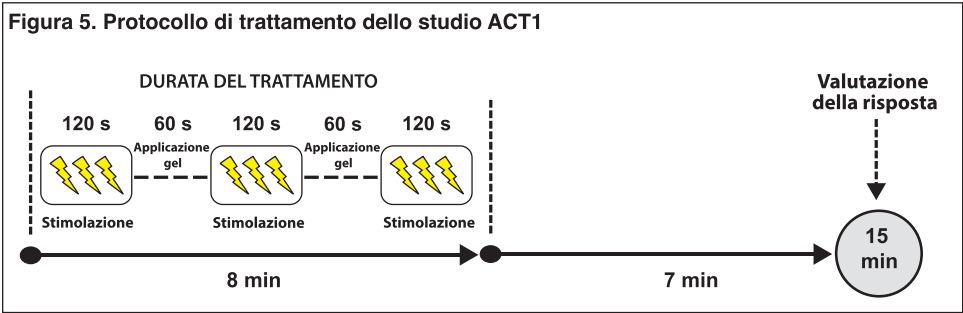
I dati clinici che dimostrano la sicurezza e l'efficacia di gammaCore per il trattamento della fase acuta della cefalea a grappolo episodica sono presentati da due studi clinici prospettici, in doppio cieco, controllati con placebo, randomizzati (ACT1 e ACT2).

Riepilogo

In entrambi gli studi, gammaCore non ha fornito un miglioramento significativo rispetto a un dispositivo fittizio (placebo) nella popolazione totale dei pazienti, che comprendeva pazienti con cefalea a grappolo episodica (eCH) e cefalea a grappolo cronica (cCH). In entrambi gli studi, è stato dimostrato un miglioramento significativo rispetto al placebo nei pazienti con eCH, ma non in quelli con cCH, dato che ha influenzato i risultati nella popolazione totale dello studio.

Studio 1: gammaCore per il trattamento della fase acuta della cefalea a grappolo episodica: Lo studio ACT1

Nello studio ACT1, i soggetti sono stati istruiti a trattare il loro attacco di cefalea a grappolo all'insorgenza del dolore con tre stimolazioni della durata di 2 minuti ciascuna (Figura 5).



Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Dati demografici

Lo studio ACT1 ha arruolato un totale di 150 pazienti affetti da cefalea a grappolo. Complessivamente, 101 pazienti presentavano cefalea a grappolo episodica (eCH) e 49 cefalea a grappolo cronica (cCH). I dati demografici generali sono forniti nella Tabella 1.

Tabella 1. Dati demografici dello studio ACT1

Caratteristica	Per gruppo di trattamento (N=150)		Per coorte (N=150)	
	nVNS (n=73)	Placebo (n=77)	Coorte eCH (n=101)	Coorte cCH (n=49)
Età (a), media±SD	47,1±13,5	48,6±11,7	48,4±12,5	46,8±13,0
Uomo, N. (%)	59 (80,8)	67 (87,0)	84 (83,2)	42 (85,7)
Etnia, N. (%)				
Asiatica	4 (5,5)	1 (1,3)	4 (4,0)	1 (2,0)
Africana	5 (6,9)	7 (9,1)	9 (8,9)	3 (6,1)
Caucasica	63 (86,3)	68 (88,3)	87 (86,1)	44 (89,8)
Non specificata	1 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,0)	1 (2,0)
Durata dell'ultimo attacco di CH (min), media±SD	86±119	64±71	76,5±104,4	68,9±75,0
Tipo di CH, N. (%)				
eCH	50 (68,5)	51 (66,2)	101 (100,0)	0
cCH	23 (31,5)	26 (33,8)	0	49 (100,0)
Farmaci somministrati per gestire la CH, N. (%)				
Triptani	42 (57,5)	54 (70,1)	68 (67,3)	28 (57,1)
Ossigeno	31 (42,5)	29 (37,7)	37 (36,6)	23 (46,9)
Analgesici leggeri	13 (17,8)	16 (20,8)	16 (15,8)	13 (26,5)
Narcotici	4 (5,5)	4 (5,2)	5 (5,0)	3 (6,1)
Farmaci profilattici	42 (57,5)	60 (77,9)	65 (64,4)	37 (75,5)
Verapamil	11 (15,1)	20 (26,0)	25 (24,8)	6 (12,2)
Litio	3 (4,1)	3 (3,9)	4 (4,0)	2 (4,1)
Topiramato	2 (2,7)	7 (9,1)	5 (5,0)	4 (8,2)
Corticosteroidi	11 (15,1)	8 (10,4)	15 (14,9)	4 (8,2)
Altro	21 (28,8)	28 (36,4)	28 (27,7)	21 (42,9)
Nessuno	4 (5,5)	2 (2,6)	5 (5,0)	1 (2,0)

Abbreviazioni: cCH, cefalea a grappolo cronica; CH, cefalea a grappolo; eCH, cefalea a grappolo episodica; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago; SD, deviazione standard.

Efficacia

Endpoint primario

L'endpoint primario di efficacia nello studio ACT1 era la percentuale di pazienti che ha riferito dolore lieve o assente 15 minuti dopo l'inizio del trattamento con gammaCore nel primo attacco di CH trattato nello studio; l'uso di farmaci d'emergenza entro 60 minuti è stato considerato un fallimento del trattamento.

I risultati per l'endpoint primario nella popolazione totale sono stati del 26,7% nel gruppo nVNS e del 15,1% nel gruppo placebo, non significativi ($P=0.1$). Nelle analisi dei sottogruppi, è stato dimostrato un tasso di risposta significativamente più elevato con nVNS (34,2%) rispetto al trattamento con dispositivo fittizio (10,6%) per la coorte eCH ($P<0,01$) ma non per la coorte cCH (nVNS, 13,6%; placebo, 23,1%; $P=0,48$). Per i dettagli completi, fare riferimento alla Tabella 2.

Endpoint chiave aggiuntivi

I tassi di risposta sostenuti al trattamento (definiti come la percentuale di pazienti che ha raggiunto un grado lieve o l'assenza di dolore senza l'uso di farmaci di soccorso fino a 60 minuti dall'inizio del trattamento per il primo attacco di CH) per la popolazione totale e della coorte eCH si sono dimostrati significativamente più elevati con nVNS rispetto al trattamento con dispositivo fittizio (totale: nVNS, 26,7%; placebo, 12,3%; $P=0.04$; eCH: nVNS, 34,2%; placebo, 10,6%; $P<0,01$). I tassi di risposta sostenuta al trattamento per la coorte cCH si sono dimostrati simili tra i gruppi (nVNS, 13,6%; placebo, 15,4%; $P=1,0$). L'intensità del dolore a 15 minuti dal trattamento per tutti gli attacchi di CH non si è dimostrata significativamente differente tra i gruppi nVNS e placebo (totale: nVNS, 2,1; placebo, 2,0; $P=0,04$; eCH: nVNS, 2,0; placebo, 2,0; $P=1,0$; cCH: nVNS, 2,3; placebo, 1,9; $P=0,2$). Per i dettagli completi, fare riferimento alla Tabella 2.

La percentuale di soggetti rispondenti nella coorte eCH, ma non nella coorte cCH o nella popolazione totale (dolore lieve o assenza di dolore) a 15 minuti per $\geq 50\%$ del numero totale di attacchi trattati si è dimostrata significativamente più elevata con nVNS rispetto al trattamento con dispositivo fittizio (totale: nVNS, 26,7%; placebo, 20,6%; $P=0,41$; eCH: nVNS, 34,2%; placebo, 14,9%; $P=0,04$; cCH: nVNS, 13,6%; placebo, 30,8%; $P=0,19$). Analogamente, le differenze tra i gruppi hanno favorito nVNS per la variazione nella durata del primo attacco nella fase in doppio cieco e si sono dimostrati significativi nella popolazione totale ($-9,5$ minuti; $P=0,03$) e nella coorte eCH ($-14,4$ minuti; $P=0,03$) ma non nella coorte cCH (1,0 minuto; $P=0,69$). Per i dettagli completi, fare riferimento alla Tabella 2.

Nota: il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Tabella 2. Endpoint chiave dello studio ACT1 (Popolazione mITT salvo altrimenti specificato)

Endpoint	Tutti i soggetti		Coorte eCH		Coorte cCH	
	nVNS (n=60)	Placebo (n=73)	nVNS (n=38)	Placebo (n=47)	nVNS (n=22)	Placebo (n=26)
Endpoint primari (tutti i soggetti)						
Tasso di risposta (%) ^a	26,7 (16/60)	15,1 (11/73)	34,2 (13/38)	10,6 (5/47)	13,6 (3/22)	23,1 (6/26)
CI 95%	16,1, 39,7	7,8, 25,4	19,6, 51,4	3,6, 23,1	2,9, 34,9	9,0, 43,7
Valore <i>P</i>	0,1		<0,01		0,48	
Endpoint secondari (tutti i soggetti)						
Trattamento continuo tasso di risposta (%) ^a	26,7 (16/60)	12,3 (9/73)	34,2 (13/38)	10,6 (5/47)	13,6 (3/22)	15,4 (4/26)
CI 95%	16,1, 39,7	5,8, 22,1	19,6, 51,4	3,6, 23,1	2,9, 34,9	4,3, 34,9
Valore <i>P</i>	0,04		<0,01		1,0	
Livello di dolore, ^b medio	2,1	2,0	2,0	2,0	2,3	1,9
CI 95%	1,9, 2,3	1,8, 2,2	1,8, 2,3	1,8, 2,3	1,9, 2,6	1,6, 2,3
Valore <i>P</i>	0,04		1,0		0,2	
Altri endpoint						
Soggetti rispondenti a 15 min per ≥50% degli attacchi trattati nella fase in doppio cieco (%) ^a	26,7 (16/60)	20,6 (15/73)	34,2 (13/38)	14,9 (7/47)	13,6 (3/22)	30,8 (8/26)
CI 95%	16,1, 39,7	12,0, 31,6	19,6, 51,4	6,2, 28,3	2,9, 34,9	14,3, 51,8
Valore <i>P</i>	0,41		0,04		0,19	
Variazione della durata degli attacchi dal basale al primo attacco nel fase in doppio cieco (min), ^{c,d} media±DS	-9,5±51,8	12,8±45,5	-14,4±59,5	16,3±51,5	1,0±28,6	5,4±29,2
n (casi osservati)	n=41	n=53	n=28	n=36	n=13	n=17
IC al 95%	-25,8, 6,9	0,2, 25,3	-37,4, 8,7	-1,1, 33,7	-16,3, 18,3	-9,7, 20,4
Valore <i>P</i>	0,03		0,03		0,69	

Abbreviazioni: cCH, cefalea a grappolo cronica; IC, intervallo di confidenza; eCH, cefalea a grappolo episodica; mITT, intent-to-treat modificato; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago; DS, deviazione standard.

^aNessun uso di farmaci di soccorso nei 60 min dopo l'inizio del trattamento; i valori *P* provengono dal test esatto di Fisher (se un numero di cellule ≥1 aveva una frequenza prevista ≤5) o dal test del chi quadrato.

^bSono stati utilizzati modelli di regressione lineare ad effetti misti al fine di confrontare le intensità medie del gruppo di trattamento per giustificare le misure ripetute per soggetto.

^cGli attacchi con durata >180 min sono stati esclusi in conformità ai criteri della **Classificazione internazionale delle cefalee, (International Classification of Headache Disorders)**; i valori *P* provengono dal test *t*.

^dCambiamento dall'ultimo attacco prima della randomizzazione (in base al ricordo del soggetto) al primo attacco nella fase a doppio cieco (in base alla registrazione oggettiva).

Sicurezza

In questo studio gammaCore è risultato sicuro e ben tollerato. La maggior parte degli eventi avversi è stata lieve e transitoria e si è verificata durante il periodo di trattamento attivo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato correlato al dispositivo. Per informazioni dettagliate vedere la Tabella 3.

Tabella 3. ACT1 - Incidenza di eventi avversi ed effetti avversi del dispositivo (tutti i soggetti trattati)

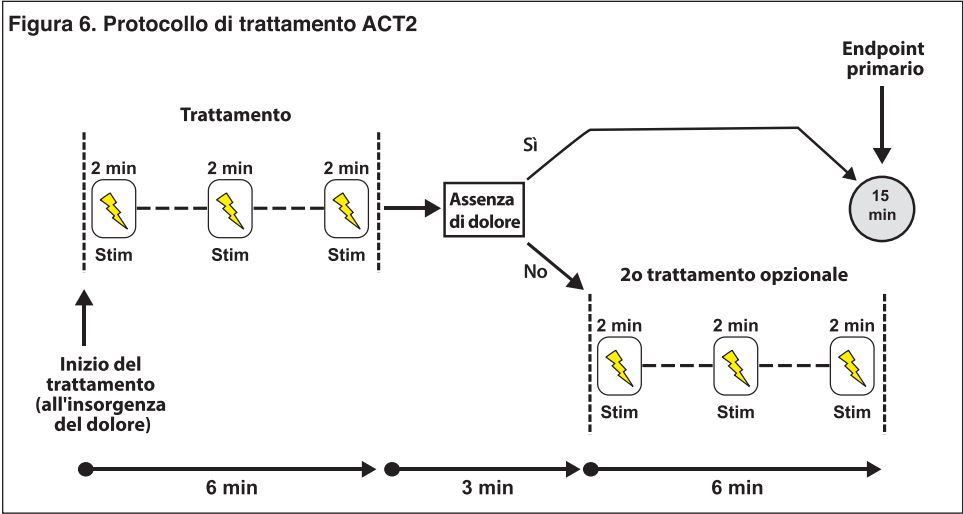
AE e ADE	Fase in doppio cieco		Fase in aperto
	nVNS (n=73)	Placebo (n=77)	nVNS (n=128)
Soggetti con AE ≥1, n. (%)	18 (24,7)	31 (40,3)	42 (32,8)
Soggetti con AE grave ≥1, n. (%)	1 (1,4) ^{a,b}	0	5 (3,9) ^{b,c}
Soggetti con ADE ≥1, n. (%)	11 (15,1)	24 (31,2)	18 (14,1)
ADE che si verificano in un numero di soggetti ≥5% in qualsiasi gruppo di trattamento, n. (%)			
Reazioni nei punti di applicazione			
Brucciore/formicolio/dolore/pizzicorio	2 (2,7)	7 (9,1)	4 (3,1)
Irritazione/rossore/eritema cutanei	0	9 (11,7)	2 (1,6)
Disturbi muscoloscheletrici			
Pelle del viso o labbro cadente/trazione/contrazione	8 (11,0)	0	9 (7,0)
Disturbi del sistema nervoso			
Disgeusia/sapore metallico	0	7 (9,1)	2 (1,6)

Abbreviazioni: ADE, effetto avverso del dispositivo; AE, evento avverso; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago.
^aAE grave di cefalea a grappolo (2 occorrenze).
^bGli eventi avversi gravi non sono stati considerati correlati al dispositivo dello studio.
^cGli AE gravi comprendevano cefalea a grappolo (1 occorrenza; 1 soggetto); cefalea a grappolo *e anche* trombosi venose profonde multiple dell'arto inferiore sinistro, aneurisma dell'aorta addominale, polmonite, anasarca, insufficienza respiratoria acuta e trauma uretrale (1 occorrenza di ciascuna condizione nello stesso soggetto); ischemia mesenterica (1 occorrenza; 1 soggetto); ernia del disco (1 occorrenza; 1 soggetto); e calcolo ureterale (1 occorrenza; 1 soggetto).

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

**Studio 2: gammaCore per il trattamento acuto della cefalea a grappolo cronica ed episodica:
Studio ACT2**

Nello studio ACT2, i pazienti sono stati invitati a trattare l'attacco di cefalea a grappolo al momento della comparsa del dolore con tre stimolazioni di 2 minuti (Figura 6). Se a 9 minuti era ancora presente il dolore, i soggetti avevano la possibilità di essere trattati con tre ulteriori stimolazioni di 2 minuti.



Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Dati demografici

Nello studio ACT2 è stato arruolato un totale di 102 pazienti con cefalea a grappolo. I dati demografici generali sono forniti nella Tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche demografiche e di base per ACT2 (popolazione in sicurezza)

Caratteristica	Per gruppo di trattamento (N=102)		Per coorte (N=102)	
	nVNS (n=50)	Placebo (n=52)	Coorte eCH (n=30)	Coorte cCH (n=72)
Età (a), media ± DS	43,9 (10,6)	46,9 (10,6)	42,9 (12,7)	46,5 (9,6)
Maschio, n. (%)	35 (70,0)	38 (73,1)	22 (73,3)	51 (70,8)
Origine etnica, n. (%)				
Bianca	49 (98,0)	52 (100,0)	30 (100,0)	71 (98,6)
Nera	0	0	0	0
Asiatica	1 (2,0)	0	0	1 (1,4)
Durata degli attacchi di cefalea a grappolo (CH) durante il periodo di run-in, media ± DS, min	69,9 (68,7)	77,4 (76,9)	69,6 (83,3)	76,1 (69,0)
Tipo di CH, n. (%)				
eCH	15 (30,0)	15 (28,8)	30 (100,0)	0
CCH	35 (70,0)	37 (71,2)	0	72 (100,0)
Farmaci utilizzati per la gestione della CH, n. (%)				
Triptani	37 (74,0)	34 (65,3)	19 (63,3)	52 (72,2)
Ossigeno	27 (54,0)	31 (59,6)	20 (66,7)	38 (52,8)
Analgesici leggeri	7 (14,0)	6 (11,5)	2 (6,7)	11 (15,3)
Narcotici	3 (6,0)	0	1 (3,3)	2 (2,8)
Verapamil	18 (36,0)	23 (44,2)	11 (36,7)	30 (41,7)
Litio	4 (8,0)	4 (7,7)	1 (3,3)	7 (9,7)
Propranololo	1 (2,0)	0	0	1 (1,4)
Antidepressivi triciclici	2 (4,0)	1 (1,9)	1 (3,3)	2 (2,8)
Antagonisti dei recettori di serotonina	2 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,3)	3 (4,2)
Antiepilettici	10 (20,0)	6 (11,5)	3 (10,0)	13 (18,1)
Corticosteroidi	1 (2,0)	2 (3,8)	1 (3,3)	2 (2,8)
Altro	5 (10,0)	8 (15,4)	4 (13,3)	9 (12,5)
Niente	0	5 (9,6)	1 (3,3)	4 (5,6)

Abbreviazioni: cCH, cefalea a grappolo cronica; CH, cefalea a grappolo; eCH, cefalea a grappolo episodica; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago; DS, deviazione standard.

Efficacia

L'endpoint primario nello studio ACT2 è stato la percentuale di attacchi totali senza dolore 15 minuti dopo l'inizio del trattamento con il dispositivo senza l'uso di farmaci di soccorso durante il periodo di trattamento (30 minuti).

I risultati per l'endpoint primario nella popolazione totale sono stati il 13,5% nel gruppo nVNS e 11,5% nel gruppo placebo e non sono stati statisticamente significativi ($P=0,71$). Nella coorte eCH, una percentuale significativamente più elevata di attacchi è stata senza dolore con nVNS rispetto al trattamento placebo (nVNS, 47,5%; placebo 6,2%; $P<0,01$) ma non per la coorte cCH in cui il gruppo placebo ha ottenuto risultati migliori ma la differenza non è stata statisticamente significativa (nVNS, 4,8%; placebo, 12,9%; $P=0,13$). Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 5.

Principali endpoint aggiuntivi

La proporzione degli attacchi di ciascun paziente che ha risposto (cioè ha avuto un lieve dolore o nessun dolore) 30 minuti dopo l'inizio del trattamento gammaCore è stata significativamente migliore rispetto ai risultati placebo nella popolazione totale, ma non ha raggiunto significatività nelle coorti cCE o cCH (totale: nVNS, 43%; placebo, 28%; $P=0,05$; eCH: nVNS, 58%; placebo, 25,5%; $P=0,07$; cCH: nVNS 37%; placebo 28,5%; $P=0,34$). Nei pazienti con eCH si è verificata una significativa riduzione dell'intensità media del dolore riportato 15 minuti dopo il trattamento su una scala di 5 punti (nVNS, -1,7; placebo, -0,6; $P=0,01$) che non ha raggiunto significatività nella popolazione totale o nella coorte cCH (totale: nVNS, -1,3; placebo, -0,9; $P=0,06$; cCH: nVNS, -1,2; placebo, -1,0; $P=0,52$). La percentuale di pazienti che hanno riportato dolore lieve o nessun dolore 30 minuti dopo l'inizio del trattamento per $\geq 50\%$ dei loro attacchi è stata significativamente più elevata sia per il gruppo totale sia per il gruppo eCH, ma non per il gruppo cCH (totale: nVNS, 39,6%; placebo, 13,6%; $P=0,01$; eCH: nVNS, 64,3%; placebo, 15,4%; $P=0,01$; cCH: nVNS, 29,4%; placebo, 12,9%; $P=0,11$). La percentuale di soggetti che hanno riportato dolore lieve o nessun dolore a 15 minuti per il loro primo attacco trattato non è stata significativamente diversa per nessuno dei gruppi osservati. Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 5.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Tabella 5. Endpoint principali di ACT2 (popolazione mITT a meno che diversamente indicato)

Endpoint	Tutti i soggetti		Coorte eCH Cohort		Coorte cCH	
	nVNS (n=48)	Placebo (n=44)	nVNS (n=14)	Placebo (n=13)	nVNS (n=34)	Placebo (n=31)
Endpoint primario (tutti i soggetti)						
Attacchi senza dolore a 15 minuti,% (n/N) ^a	13,5 (67/495)	11,5 (46/400)	47,5 (48/101)	6,2 (5/81)	4,8 (19/394)	12,9 (41/319)
Rapporto di probabilità (IC al 95%)	1,22 (0,42, 3,51)		9,19 (1,77, 47,80)		0,41 (0,13, 1,30)	
Valore P ^b	0,71		<0,01		0,13	
Endpoint secondari (tutti i soggetti)						
Percentuale di attacchi per soggetto che ha risposto a 30 minuti, media ± DS ^a	42,7±37	27,6±33	57,5±40	25,5±37	36,6±34	28,5±31
differenza nVNS rispetto al placebo media±ES	15,1±7,0		32,0±15,0		8,1±8,0	
Valore P ^c	0,05		0,07		0,34	
Variazione nel livello di dolore a 15 min, ^a media±ES	-1,3±0,2	-0,9±0,1	-1,7±0,4	-0,6±0,2	-1,2±0,2	-1,0±0,2
N. (casi osservati)	36	31	11	8	25	23
Valore P ^d	0,06		0,01		0,52	
Altri endpoint (tutti i soggetti)						
Soggetti che hanno raggiunto lo stato rispondente a 30 min per ≥50% degli attacchi trattati, N. (%) ^a	19 (39,6)	6 (13,6)	9 (64,3)	2 (15,4)	10 (29,4)	4 (12,9)
Valore P ^e	0,01		0,01		0,11	
Soggetti che hanno raggiunto lo stato rispondente a 15 min per il loro primo attacco trattato, N. (%) ^a	18 (37,5)	13 (29,5)	7 (50,0)	2 (15,4)	11 (32,4)	11 (55,0)
Valore P ^f	0,35		0,06		0,79	

Abbreviazioni: cCH, cefalea a grappolo cronica; IC, intervallo di confidenza; eCH, cefalea a grappolo episodica; mITT, intent-to-treat modificato; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago; DS, deviazione standard; ES, errore standard.
^aNessun uso di farmaci di soccorso in nessun momento dopo l'inizio del trattamento dell'attacco.

^bI valori *P* provengono dal modello di equazioni di stima generalizzate, corretto per il centro di studio per i sottogruppi di coorte e di cCH totali ma non adattato per il centro di studio nel sottogruppo eCH; rapporto di probabilità> 1 favorisce nVNS.

^cI valori *P* provengono dal test di Wilcoxon della somma dei ranghi stratificato per centro di studio.

^dI valori *P* sono stati ricavati dai test t bilaterali.

^eI valori *P* sono stati determinati dal test del chi quadrato o dal test esatto di Fisher, a seconda dei casi.

^fI valori *P* sono stati ricavati dal test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per centro.

Sicurezza

In questo studio gammaCore è risultato sicuro e ben tollerato. La maggior parte degli eventi avversi è stata lieve e transitoria e si è verificata durante il periodo di trattamento attivo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato correlato al dispositivo. Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 6.

Tabella 6. ACT2 - Incidenza di eventi avversi ed effetti avversi del dispositivo (tutti i soggetti trattati)

AE e ADE	Fase in doppio cieco		Fase in aperto
	nVNS (n=50)	Placebo (n=52)	nVNS (n=83)
Soggetti con AE ≥ 1, n. (%)	23 (46,0)	22 (42,3)	28 (33,7)
Soggetti con SAE ≥ 1, n. (%)	1 (2,0) ^a	1 (1,9) ^b	0
Soggetti con ADE ≥ 1, n. (%)	13 (26,0)	13 (25,0)	14 (16,9)
ADE che si verificano in un numero di soggetti ≥5% in qualsiasi gruppo di trattamento, n. (%)			
Nessun ADE si è verificato in un numero di soggetti ≥5% in qualsiasi gruppo di trattamento			

Abbreviazioni: ADE, effetto avverso del farmaco; AE, evento avverso; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago; SAE, evento avverso grave.

^aUn soggetto nel gruppo gammaCore ha riportato dolore nel basso addome e lombalgia gravi. Questi eventi non sono stati considerati correlati al trattamento e sono stati risolti senza intervento.

^bUn soggetto nel gruppo placebo ha riportato depressione e ansia gravi. Lo sperimentatore non ha considerato questi eventi correlati al dispositivo placebo. Il soggetto ha interrotto lo studio e gli SAE sono stati risolti.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Analisi riepilogativa degli studi ACT1 e ACT2

Per definire ulteriormente il beneficio terapeutico di gammaCore nel trattamento della cefalea a grappolo, sono stati esaminati i risultati di entrambi gli studi al fine di valutare la risposta complessiva all'endpoint primario di ciascuno studio. Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 7.

Tabella 7. ACT1 - Endpoint primario: Lieve o indolore a 15 minuti, senza farmaci di soccorso, primo attacco in un periodo randomizzato

	nVNS n/N (%)	IC al 95%	Placebo n/N (%)	IC al 95%	Valore <i>P</i> (test del chi o test esatto di Fisher Test)
Popolazione ACT1					
Totale	16/60 (26,7)	16,1, 39,7	11/73 (15,1)	7,8, 25,4	0,10
CH episodica	13/38 (34,2)	19,6, 51,4	5/47 (10,6)	3,6, 23,1	<0,01
CH cronica	3/22 (13,6)	2,9, 34,9	6/26 (23,1)	9,0, 43,7	0,48
Popolazione ACT2					
Totale	18/48 (37,5)	23,4, 51,6	13/44 (29,5)	15,7, 43,4	0,35
CH episodica	7/14 (50,0)	21,1, 78,9	2/13 (15,4)	0, 37,2	0,06
CH cronica	11/34 (32,4)	16,0, 48,7	11/31 (35,5)	17,9, 53,0	0,79

Abbreviazioni: CH, cefalea a grappolo; IC, intervallo di confidenza; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago.

In ciascuno degli studi, nVNS ha mostrato un miglioramento significativo (ACT1) e/o clinicamente significativo (ACT2) nella coorte eCH che non è stato osservato nella coorte cCH per l'endpoint primario dello studio ACT1. I risultati del gruppo cCH hanno influenzato negativamente i risultati della popolazione totale dello studio, che non erano significativi.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Tabella 8. ACT2 - Endpoint primario: Numero (%) di tutti gli attacchi nel periodo randomizzato senza dolore a 15 minuti, senza farmaci di soccorso

	nVNS		Placebo		Valore <i>P</i>
	n/N ^a (%)	Modello GEE % adattata (IC al 95%) ^b	n/N ^a (%)	Modello GEE % adattata (IC al 95%) ^b	GEE Modello ^b
Popolazione ACT1					
Totale	28/259 (10,8)	11,5 (7,0, 18,4)	26/319 (8,2)	8,4 (4,9, 14,0)	0,38
CH episodica	24/158 (15,2)	15,4 (9,5, 24,1)	13/206 (6,3)	6,1 (3,0, 12,0)	0,03
CH cronica	4/101 (4,0)	5,3 (1,1, 22,5)	13/113 (11,5)	14,6 (6,1, 31,0)	0,25
Popolazione ACT2					
Totale	67/495 (13,5)	15,0 (9,0, 23,8)	46/400 (11,5)	8,7 (4,2, 16,9)	0,20
CH episodica	48/101 (47,5)	35,2 (19,1, 55,5)	5/81 (6,2)	7,4 (1,6, 28,4)	0,04
CH cronica	19/394 (4,8)	7,4 (3,3, 15,9)	41/319 (12,9)	9,2 (4,3, 18,6)	0,69

Abbreviazioni: CH, cefalea a grappolo; IC, intervallo di confidenza; GEE, equazione di stima generalizzata; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago.

^aNumero di risposte/numero di attacchi con esito positivo.

^bI modelli di regressione lineari generalizzati con effetti misti (SAS proc glimmix) sono stati utilizzati per stimare la proporzione di risposte con esito positivo che consentivano l'inferenza sia "subject-specific" sia "population-averaged" in dati non distribuiti normalmente. I valori *P* per il confronto tra nVNS e placebo derivano dai test *F* risultanti.

In entrambi gli studi nVNS ha mostrato un miglioramento considerevole e clinicamente significativo rispetto al dispositivo placebo nella coorte di eCH ma non nella coorte cCH per l'endpoint primario di ACT2. I risultati del gruppo cCH hanno influenzato negativamente i risultati della popolazione totale dello studio, che non erano significativi.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Studio clinico sulla cefalea emicranica acuta

I dati clinici che dimostrano la sicurezza e l'efficacia di gammaCore per il trattamento acuto della cefalea emicranica sono presentati da uno studio clinico prospettico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato (studio PRESTO).

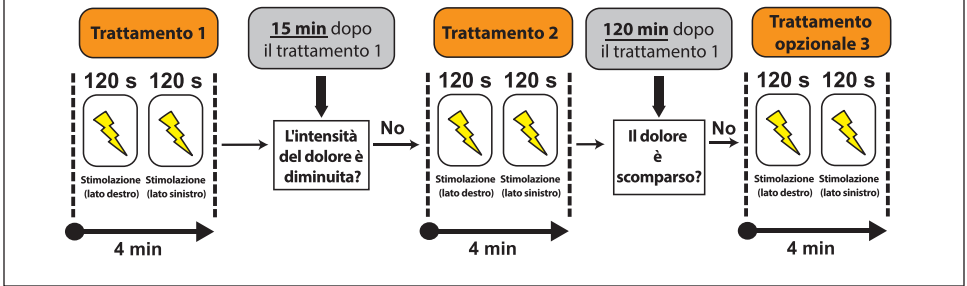
Riepilogo

Questo studio randomizzato e controllato con placebo ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia del dispositivo gammaCore nel trattamento acuto dell'emicrania episodica con o senza aura. Il dispositivo gammaCore è risultato sicuro e ben tollerato in questo studio.

Dispositivo gammaCore per il trattamento acuto della cefalea emicranica: Studio PRESTO

Nello studio PRESTO, i soggetti sono stati invitati a trattare le loro cefalee emicraniche entro 20 minuti dall'insorgenza del dolore. Ciascun trattamento autosomministrato consisteva in stimolazioni bilaterali di 2 minuti ai lati destro e sinistro del collo. Se il dolore non fosse diminuito 15 minuti dopo il trattamento iniziale, i soggetti sono stati invitati a ripetere le stimolazioni bilaterali e, se il dolore non fosse scomparso 2 ore dopo il trattamento iniziale, è stato consentito un terzo set di stimolazioni bilaterali (Figura 7).

Figura 7. Protocollo di trattamento PRESTO



Dati demografici

Nello studio PRESTO è stato arruolato un totale di 243 pazienti affetti da emicrania. I dati demografici generali sono forniti nella Tabella 9.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Dati demografici

Nello studio PRESTO è stato arruolato un totale di 243 pazienti affetti da emicrania. I dati demografici generali sono forniti nella Tabella 9. **Tabella 9. Dati demografici e soggetto PRESTO/ Caratteristiche degli attacchi (popolazione ITT)**

Caratteristica	Per gruppo di trattamento (N=243)	
	nVNS (n=120)	Placebo (n=123)
Al basale		
Età (a), media ± DS	38,8 ± 11,0	39,6 ± 11,8
Età di esordio dell'emicrania (a), media ± DS	29,4 ± 11,2	28,5 ± 11,5
Donna, n. (%)	95 (79,2)	91 (74,0)
Razza, n. (%)		
Asiatica	0	0
Nera	0	0
Bianca	120 (100)	123 (100)
Altro	0	0
Tipo di emicrania, n. (%)		
Emicrania con aura	8 (6,7)	9 (7,3)
Emicrania senza aura	112 (93,3)	114 (92,7)
Attacchi nelle ultime 4 settimane (n.), media ± DS	5,4 ± 1,7	5,3 ± 1,7
Giorni di cefalea nelle ultime 4 settimane (n.), media ± DS	6,3 ± 2,3	6,2 ± 2,1
Attacchi al mese negli ultimi 6 mesi (n.), media ± DS	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,5
Uso di farmaci per emicrania acuta al mese (d), media ± DS	5,6 ± 1,7	5,3 ± 1,7
Uso di farmaci preventivi, n. (%)	42 (35,0)	35 (28,5)
All'insorgenza dell'attacco^a		
Gravità dell'attacco di emicrania (primo attacco trattato), n. (%) ^b		
Leggera	40 (33,6)	46 (38,7)
Moderata	51 (42,9)	55 (46,2)
Grave	28 (23,5)	18 (15,1)
Gravità dell'attacco di emicrania (tutti gli attacchi trattati), n. (%) ^b		
Leggera	113 (31,5)	105 (31,9)
Moderata	156 (43,5)	166 (50,5)
Grave	90 (25,1)	58 (17,6)

Abbreviazioni: ITT, intent-to-treat; nVNS, stimolazione non invasiva del nervo vago; DS, deviazione standard.
^a I soggetti senza gravità riportata all'esordio dell'attacco sono esclusi da questa analisi.
^b Primo attacco trattato: nVNS, n = 119; placebo, n = 119; tutti gli attacchi trattati: nVNS, n = 359; placebo, n = 329.

Efficacia

Endpoint primario

La proporzione di partecipanti che non ha provato più dolore dopo il trattamento del primo attacco di emicrania si è avvicinata ma non ha raggiunto la significatività statistica a 120 minuti (nVNS, 30,4%, placebo, 19,7%; $P = 0,067$; endpoint primario; analisi di regressione logistica); tuttavia, è stata osservata una tendenza coerente, con significatività conseguita sia a 30 minuti (nVNS, 12,7%, placebo, 4,2%; $P = 0,012$) che a 60 minuti (nVNS, 21,0%; placebo, 10,0%; $P = 0,023$). Un test per misure ripetute ha esaminato l'incoerenza tra i risultati a 120 minuti e i risultati a 30 e 60 minuti e ha rilevato che nVNS era superiore al placebo per 120 minuti (rapporto di probabilità: 2,3; IC al 95%: 1,2, 4,4; $P = 0,012$). Per informazioni dettagliate, vedere Tabella 10.

Principali endpoint aggiuntivi

I risultati per gli endpoint secondari hanno ulteriormente dimostrato i significativi benefici clinici di gammaCore. La variazione percentuale media nel punteggio del dolore dal basale a 120 minuti per tutti gli attacchi nel periodo in doppio cieco è stata di -34,8% nel gruppo nVNS e -5,4% nel gruppo placebo ($P = 0,004$). I tassi di rispondenti per dolore lieve o assenza di dolore a 120 minuti sono stati significativamente più elevati con nVNS (40,8%) rispetto al placebo (27,6%) per il primo attacco di emicrania trattata ($P = 0,030$). La percentuale di pazienti che hanno riportato un dolore lieve o nessun dolore a 120 minuti per almeno il 50% degli attacchi trattati durante il periodo in doppio cieco è risultata significativamente più elevata con nVNS (47,6%) rispetto al placebo (32,3%) ($P = 0,026$). La significatività statistica che favorisce il gammaCore è stata anche raggiunta con tassi di rispondenti senza dolore $\geq 50\%$ per tutti gli attacchi trattati (nVNS, 32,4%; placebo, 18,2%; $P = 0,020$). Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 10.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Tabella 10. Presto - Endpoint dell'efficacia principali (periodo in doppio cieco; popolazione ITT; N = 243)

	30 min		60 min		120 min	
	gammaCore	Placebo	gammaCore	Placebo	gammaCore	Placebo
Endpoint primario (senza dolore) - regressione logistica ^a						
%	12,7	4,2	21,0	10,0	30,4	19,7
IC al 95%	7,2, 21,6	1,7, 9,6	14,1, 30,1	5,6, 17,4	22,2, 39,9	13,0, 28,6
Valore <i>P</i>	0,012		0,023		0,067	
Misure ripetute a 30, 60 e 120 minuti ^{a,b}						
Rapporto di probabilità	-		-		2,3	
IC al 95%	-		-		1,2, 4,4	
Valore <i>P</i>	-		-		0,012	
Endpoint secondario (lieve/nessun dolore) ^c						
%	26,7	18,7	35,8	24,4	40,8	27,6
IC al 95%	19,0, 35,5	12,2, 26,7	27,3, 45,1	17,1, 33,0	32,0, 50,2	20,0, 36,4
Valore <i>P</i>	0,138		0,052		0,030	
Variazione percentuale media dell'intensità del dolore ^{b, d}						
%	-18,1	-5,2	-25,4	-7,7	-34,8	-5,4
IC al 95%	-28,0, -8,3	-14,8, 4,3	-36,7, -14,1	-19,5, 4,0	-45,9, -23,7	-21,7, 11,0
Valore <i>P</i>	0,064		0,033		0,004	
Tasso di rispondenti senza dolore ≥50% ^{b,c,e}						
%	-	-	-	-	32,4	18,2
IC al 95%	-	-	-	-	23,6, 42,2	11,2, 27,2
Valore <i>P</i>	-		-		0,020	
Tasso di rispondenti ≥50% (dolore lieve/nessun dolore) ^{c,e}						
%	-	-	-	-	47,6	32,3
IC al 95%	-	-	-	-	37,8, 57,6	23,3, 42,5
Valore <i>P</i>	-		-		0,026	

Abbreviazioni: IC, intervallo di confidenza; ITT, intent-to-treat.

^aNessun farmaco di soccorso utilizzato per 120 min dopo il completamento del trattamento del primo attacco di emicrania trattato; l'analisi delle misure ripetute ha utilizzato modelli di regressione lineare generalizzata ad effetti misti, entrambi con adattamento del punteggio del dolore basale dei partecipanti, l'uso di terapie preventive e la presenza di aura.

^bAnalisi post-hoc.

^cNessun farmaco di soccorso utilizzato per 120 minuti dopo il completamento del trattamento del primo attacco di emicrania trattato. I pazienti con dolore lieve sia al basale sia a 30/60/120 minuti non sono stati considerati rispondenti; I valori *P* sono stati ricavati dal test del chi quadrato o dal test esatto di Fisher, a seconda dei casi.

^dI valori *P* sono stati ricavati da due test di esempio.

^ePer i pazienti con numero di attacchi di emicrania trattati ≥2.

Sicurezza

Nello studio PRESTO, gammaCore è risultato sicuro e ben tollerato. La maggior parte degli eventi avversi è stata lieve e transitoria e si è verificata durante il periodo di trattamento attivo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato correlato al dispositivo. Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 11.

Tabella 11. PRESTO - Incidenza di eventi avversi ed effetti avversi del dispositivo (popolazione in sicurezza)

AE e ADE		gammaCore	Placebo
		n = 122	n = 126
Pazienti con AE ≥1	n. (%)	22 (18,0)	23 (18,3)
Pazienti con AE grave ≥1		0	0
Pazienti con ADE ≥1		7 (5,7)	10 (7,9)
Pazienti con AE ≥1 che portano all'interruzione		0	2 (1,59)
AE che si verificano in un numero di pazienti ≥ 2% in qualsiasi gruppo di trattamento		n = 122	n = 126
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Fastidio del sito di applicazione	n. (%)	3 (2,5)	1 (0,8)
Eritema del sito di applicazione		0	3 (2,4)
Dolore del sito di applicazione		0	3 (2,4)
Infezioni ed infestazioni			
Influenza	n. (%)	0	3 (2,4)
Nasofaringite		2 (1,6)	3 (2,4)
Disturbi del sistema nervoso			
Capogiri	n. (%)	0	3 (2,4)

Abbreviazioni: ADE, effetto avverso del dispositivo; AE, evento avverso.
I dati sono il numero (%) di soggetti.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Studio clinico 76 - Trattamento preventivo della cefalea a grappolo

I dati clinici che dimostrano la sicurezza e l'efficacia di gammaCore per il trattamento preventivo di cefalea a grappolo provengono da una sperimentazione clinica prospettica, in aperto, controllata, randomizzata (Studio PREVA).

Riepilogo

Questa sperimentazione randomizzata e controllata ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia di gammaCore nel trattamento preventivo della cefalea a grappolo. Il dispositivo gammaCore era sicuro e ben tollerato in questo studio.

Dispositivo gammaCore per il trattamento preventivo della cefalea a grappolo: Studio PREVA

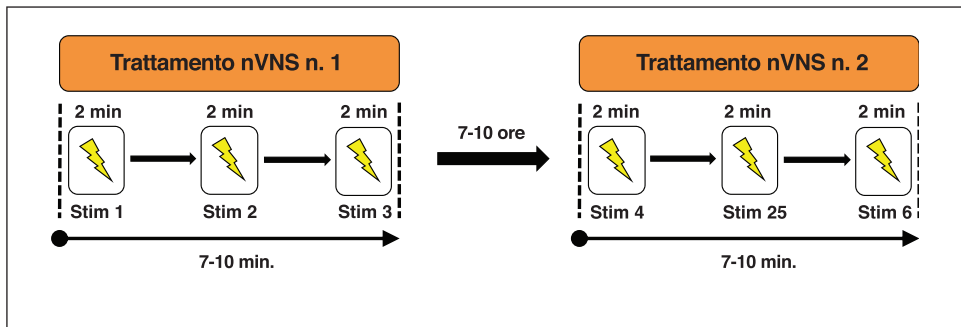
Trattamento preventivo di cefalea a grappolo

Sulla base della sperimentazione clinica condotta con gammaCore per il trattamento preventivo della cefalea a grappolo, e se non diversamente indicato da un operatore sanitario, ciascun trattamento autosomministrato deve consistere di tre stimolazioni di 2 minuti, su entrambi i lati del collo.

Procedere nel seguente modo: primo trattamento giornaliero - entro 1 ora dal risveglio; secondo trattamento giornaliero - almeno 7-10 ore dopo il primo trattamento giornaliero (Figura 7).

È possibile eseguire le stimolazioni su entrambi i lati del collo.

Figura 8. Protocollo di trattamento profilattico PREVA



Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Dati demografici

Nello studio PREVA è stato arruolato un totale di 114 pazienti con cefalea a grappolo. Dati demografici Tabella 12.

Tabella 12. Dati demografici e caratteristiche della linea di base (popolazione ITT)

Caratteristica	gammaCore + SoC (n=48)	SoC da solo (n=49)
Età, a, media (DS)	45,4 (11,0)	42,3 (11,0)
Sesso, n (%)		
Maschio	34 (71)	33 (67)
Tempo dall'insorgenza del disturbo cronico di CH, a, media (DS) ^a	4,7 (3,9)	5,0 (3,7)
Durata dell'attacco di CH, min, media (DS)		
Con farmaci acuti/ossigeno ^b	27,4 (19,8)	29,3 (29,9)
Senza farmaci acuti/ossigeno ^c	95,2 (57,7)	103,3 (66,8)
Numero di attacchi di CH nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento, media (DS) ^c	67,3 (43,6)	73,9 (115,8)
Uso di farmaci profilattici per CH, n (%)		
Verapamil/verapamil cloridrato	25 (52)	26 (53)
Litio/carbonato di litio	6 (13)	9 (18)
Topiramato	7 (15)	7 (14)
Corticosteroidi	2 (4)	2 (4)
Uso di farmaci/ossigeno per z acuta di CH, n (%)		
Farmaci	43 (90)	44 (90)
Ossigeno	32 (67)	34 (69)

Abbreviazioni: CH, cefalea a grappolo; DS, deviazione standard; SoC, standard di cura; IIT, intent-to-treat

^aDati mancanti per 2 soggetti nel gruppo di controllo.

^bDati mancanti per 1 soggetto nel gruppo di controllo.

^cData mancanti per 1 soggetto nel gruppo gammaCore + SoC.

Efficacia

Endpoint primario

Nella popolazione ITT (Standard di cura, SoC) più nVNS, n = 45, controllo, n = 48), i soggetti che hanno ricevuto SoC più nVNS durante la fase randomizzata hanno presentato una riduzione maggiore rispetto al basale (-5,9; ES, 1,2) nel numero di attacchi CH a settimana rispetto a quelli che ricevono il controllo (-2,1; ES, 1,2), per un guadagno terapeutico medio di 3,9 meno attacchi CH a settimana (IC al 95%: 0,5, 7,2; P = 0,02). Nel modello adattato per il sito, il guadagno terapeutico medio è stato di 4,2 attacchi di cefalea in meno alla settimana (IC al 95%: 0,8, 7,5; P = 0,02). Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 13.

Principali endpoint aggiuntivi

Tassi di risposta $\geq 50\%$

Tra i soggetti nella popolazione ITT, è stato osservato un tasso di risposta $\geq 50\%$ significativamente maggiore durante la fase randomizzata nel gruppo SoC più nVNS (40% [18/45]) rispetto al gruppo di controllo (8,3% [4/48]) (P <0,001). Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 13.

Utilizzo di farmaci abortivi

Il numero di volte in cui i farmaci abortivi sono stati misurati nella popolazione MITT (pazienti con osservazioni misurabili per questo endpoint) durante le ultime 2 settimane di ciascuna fase di studio. Durante la fase randomizzata, nel gruppo SoC più nVNS è stata osservata una diminuzione del 57% nella frequenza dell'uso di farmaci abortivi ($\Delta = -15,0$ [IC al 95%: -22,8, -7,2]; P <0,001). Al contrario, i soggetti assegnati al gruppo di controllo non hanno subito una riduzione sostanziale dell'uso di farmaci abortivi ($\Delta = -2,0$ [IC al 95%: -9,4, 5,4]; P = 0,59). I cambiamenti nell'uso di farmaci abortivi tra soggetti assegnati a SoC più nVNS sono stati una riduzione >60% nell'uso di sumatriptan sottocutaneo ($\Delta = -4,4$ [IC al 95%: -7,6, -1,2]; P = 0,007) e una significativa diminuzione dell'ossigeno inalato ($\Delta = -10,8$ [IC al 95%: -19,4, -2,2]; P = 0,02). Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 13.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Tabella 13. PREVA - Endpoint di efficacia principali (periodo in doppio cieco; Popolazione ITT 139; N = 93)

	gammaCore + SoC	SoC da solo
Endpoint primario (popolazione ITT^a)	(n=45)	(n=48)
Numero di attacchi di CH alla settimana (media ± ES)	-5,9 ± 1,2	-2,1 ± 1,2
Guadagno terapeutico medio (meno attacchi di CH a settimana)		
Non adattato	3,9	
IC al 95%	0,5, 7,2	
Valore <i>P</i> (gammaCore + SoC vs SoC da solo)	0,02	
Adattato (per sito)	4,2	
IC al 95%	0,8, 7,5	
Valore <i>P</i> (gammaCore + SoC vs SoC da solo)	0,02	
Tasso di risposta ≥50% (popolazione ITT^a)	n=45	n=48
Pazienti con una riduzione ≥ 50% settimanale	40,0	8,3
Guadagno terapeutico (%)	31,7	
Valore <i>P</i> (gammaCore + SoC vs SoC da solo)	<0,001	
Uso di farmaci abortivi (popolazione mITT^b)	n=32	n=42
Cambiamento nell'uso di farmaci ^c	-15,0	-2,0
IC al 95%	-22,8, -7,2	-9,4, 5,4
Valore <i>P</i> (basale vs fase randomizzata)	<0,001	0,59
Cambiamento nell'uso del sumatriptan SC ^c	-4,4	0,7
IC al 95%	-7,6, -1,2	-
Valore <i>P</i> (basale vs fase randomizzata)	0,007	-
Modifica nell'uso di ossigeno inalato ^c	-10,8	-1,8
IC al 95%	-19,4, -2,2	-
Valore <i>P</i> (basale vs fase randomizzata)	0,02	-

Abbreviazioni: CH, cefalea a grappolo; CI, intervallo di confidenza; ITT, intent-to-treat; mITT, intent-to-treat modificato; SC, sottocutaneo; ES, errore standard; SoC, standard di cura.

^aPazienti che hanno registrato efficacia ≥ 1 nel diario delle cefalee dopo la randomizzazione.

^bPazienti con osservazioni misurabili per questo endpoint.

^cDalle ultime 2 settimane della fase basale alle ultime 2 settimane della fase randomizzata.

Sicurezza

Nello studio PREVA, gammaCore è risultato sicuro e ben tollerato. La maggior parte degli eventi avversi è stata lieve e transitoria e si è verificata durante il periodo di trattamento attivo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato correlato al dispositivo. Per informazioni dettagliate, vedere la Tabella 14.

Tabella 14. PREVA - Incidenza di eventi avversi e effetti sui dispositivi negativi (popolazione in sicurezza)

Incidenza di AE	gammaCore + SoC (n=48)	SoC da solo (n=49)
Partecipanti con AE ≥1, n (%)	25 (52)	24 (49)
Partecipanti con AE ≥1 che portano all'interruzione, n (%)	3 (6) ^a	4 (8) ^b
Partecipanti che segnalano eventi avversi gravi ^c , n (%)	2 (4)	2 (4)
Partecipanti con AE correlato al dispositivo ≥1, n (%)	13 (27) ^d	7 (14) ^e
AE riportati in un numero di partecipanti ≥5% in qualsiasi gruppo di trattamento, n (%)		
Disturbi del sistema nervoso		
Attacco CH	1 (2) ^f	5 (10) ^f
Capogiri	3 (6) ^f	3 (6)
Cefalea	4 (8)	1 (2)
Infezioni ed infestazioni		
Nasofaringite	1 (2)	4 (8)
Disturbi dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino		
Dolore orofaringeo	3 (6) ^f	1 (2)
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Dolore al collo	3 (6)	0

Abbreviazioni: AE, evento avverso; CH, cefalea a grappolo; SoC, standard di cura.

^aInclusi sensazione di calore, malessere, ematoma a seguito di intervento chirurgico pianificato e umore depresso.

^bInclusi dolore toracico, stanchezza, umore depresso e CH.

^cColecistite ed ematoma a seguito di intervento pianificato sono stati riportati in 2 partecipanti al gruppo gammaCore + SoC; infezione da virus herpes simplex genitale e riacutizzazione di CH sono stati segnalati in 2 partecipanti al gruppo di controllo.

^dInclude umore depresso, malessere, dolore orofaringeo, CH, parestesia, contrazioni muscolari, spasmi muscolari, sensazione di calore, vampate di calore, acne, dolore, senso di costrizione della gola, vertigini, iperidrosi, mal di denti, diminuzione dell'appetito e irritazione cutanea.

^eInclusi eritema, edema facciale, CH, dolore toracico, stanchezza, umore depresso, prurito, rigidità muscolo-scheletrica e parosmia, condizioni verificatesi tutte durante la fase di estensione.

^fInclusi AE ≥1 determinati dalla valutazione di causalità da correlare al trattamento.

23. Classificazione elettrica

- ❖ Classificazione elettrica (gammaCore)
 - UL 60601-1 Classe III; EN 60601-1 apparecchiatura alimentata internamente
 - Parte applicata di tipo BF
 - IP22 protetto contro l'ingresso di oggetti solidi estranei con diametro $\geq 12,5$ mm e protetto dalla caduta verticale di gocce d'acqua con l'inclinazione dell'involucro fino a 15°
 - Il prodotto contiene un trasmettitore RF Bluetooth: Intervallo di frequenza da 2,379 a 2,496 GHz, Modulazione GFSK, potenza massima di 1 mW
- ❖ Classificazione elettrica (caricabatterie)
 - IEC 60601-1 Classe III
 - Parte accessibile
 - IP22 protetto contro l'ingresso di oggetti solidi estranei con diametro $\geq 12,5$ mm e protetto dalla caduta verticale di gocce d'acqua con l'inclinazione dell'involucro fino a 15°

24. LINEE GUIDA SULLA COMPATIBILITÀ ELETTROMAGNETICA

Linee guida e dichiarazione del produttore - Emissioni elettromagnetiche		
Il dispositivo gammaCore è progettato per l'uso nell'ambiente elettromagnetico specificato di seguito. Il cliente o l'utente del dispositivo gammaCore deve accertarsi che venga utilizzato in tale ambiente.		
Prova di emissione	Conformità	Ambiente elettromagnetico - Linee guida
Emissioni RF CISPR 11	Gruppo 2	Per svolgere correttamente la sua funzione, gammaCore deve emettere energia elettromagnetica. Le apparecchiature elettroniche adiacenti possono subire alterazioni.
Emissioni RF CISPR 11	Classe B	Il dispositivo gammaCore è adatto per l'uso in tutti gli ambienti, inclusi quelli domestici e quelli direttamente collegati alla rete elettrica pubblica a bassa tensione che fornisce elettricità agli edifici residenziali.
Emissioni armoniche IEC 61000-3-2	Classe A	
Fluttuazioni di tensione/emissioni flicker IEC 61000-3-3	Conforme	

**Distanze di separazione raccomandate tra
apparecchiature per la comunicazione RF portatili e mobili e gammaCore**

Il cliente o l'utente del dispositivo gammaCore può aiutare a prevenire le interferenze elettromagnetiche mantenendo una distanza minima tra le apparecchiature di comunicazione RF portatili e mobili (trasmettitori) e gammaCore, come di seguito consigliato, in base alla potenza di uscita massima dell'apparecchiatura di comunicazione.


Potenza nominale di uscita massima del trasmettitore W	Distanza di separazione in base alla frequenza del trasmettitore (m)		
	da 150 kHz a 80 MHz $d = 0,35\sqrt{P}$	Da 80 MHz a 800 MHz $d = 0,35\sqrt{P}$	Da 800 MHz a 2,6 GHz $d = 0,70\sqrt{P}$
0,01	0,04	0,04	0,07
0,1	0,11	0,11	0,22
1	0,35	0,35	0,70
10	1,1	1,1	2,2
100	3,5	3,5	7,0

Per i trasmettitori con una potenza di uscita massima non elencata in precedenza, la distanza di separazione consigliata (d) espressa in metri (m) può essere stimata utilizzando l'equazione applicabile alla frequenza del trasmettitore, dove P è la potenza di uscita massima del trasmettitore in watt (W) secondo il produttore del trasmettitore.

NOTA 1: a 80 MHz e 800 MHz, si applica la distanza di separazione per l'intervallo di frequenza più elevato.

NOTA 2: queste linee guida possono non essere applicabili a tutte le situazioni. Sulla propagazione elettromagnetica influiscono fattori quali l'assorbimento e la riflessione da parte di strutture, oggetti e persone.

Nota: il resto di questa pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto.

Linee guida e dichiarazione del produttore - Immunità elettromagnetica			
<p>Il dispositivo gammaCore è progettato per l'uso nell'ambiente elettromagnetico specificato di seguito.</p> <p>Il cliente o l'utente del dispositivo gammaCore deve accertarsi che venga utilizzato in tale ambiente.</p>			
Prova di immunità	Livello della prova IEC 60601	Livello di conformità	Ambiente elettromagnetico - Linee guida
			<p>Le apparecchiature di comunicazione RF portatili e mobili non devono essere utilizzate in presenza di qualsiasi parte di gammaCore. In particolare, deve essere rispettata la distanza di separazione consigliata, calcolata dall'equazione applicabile alla frequenza del trasmettitore.</p> <p>Distanza di separazione consigliata</p>
RF condotta IEC 61000-4-6	6 Vrms da 150 kHz a 80 MHz	6 Vrms	$d = 0,58\sqrt{P}$
RF irradiata IEC 61000-4-3	10 V/m da 80 MHz a 2,6 GHz	10 V/m	<p>$d = 1,2\sqrt{P}$ da 80 MHz a 800 MHz</p> <p>$d = 2,3\sqrt{P}$ da 800 MHz a 2,5 GHz</p> <p>dove P corrisponde alla potenza nominale di uscita massima del trasmettitore espressa in watt (W) indicata dal produttore del trasmettitore e d corrisponde alla distanza di separazione consigliata espressa in metri (m).</p> <p>Le intensità di campo provenienti da trasmettitori RF fissi, come determinate in base a un'indagine elettromagnetica del luogo,^a devono essere inferiori al livello di conformità in ogni intervallo di frequenza.^b</p> <p>Potrebbero verificarsi interferenze nei pressi di apparecchiature contrassegnate con il seguente simbolo:</p> 
<p>NOTA 1: a 80 MHz e 800 MHz, si applica la distanza di separazione per l'intervallo di frequenza più elevato.</p> <p>NOTA 2: queste linee guida possono non essere applicabili a tutte le situazioni. Sulla propagazione elettromagnetica influiscono fattori quali l'assorbimento e la riflessione da parte di strutture, oggetti, persone e animali.</p>			

^a Le intensità di campo generate da trasmettitori fissi come, ad esempio, stazioni base per radiotelefoni (cellulari/cordless) e sistemi radiomobili, radio amatoriali, emittenti radiofoniche AM e FM ed emittenti televisive non possono essere previste con accuratezza. Per valutare l'ambiente elettromagnetico per trasmettitori RF fissi, è necessario eseguire un'indagine elettromagnetica del luogo. Se l'intensità di campo misurata nel luogo in cui viene utilizzato gammaCore supera il livello di conformità RF applicabile indicato precedentemente, è opportuno monitorare il dispositivo per verificarne il normale funzionamento. Se si osservano prestazioni anomale, potrebbero essere necessarie delle misure aggiuntive come, ad esempio, il riorientamento o il riposizionamento di gammaCore.

^b Oltre l'intervallo di frequenza da 150 kHz a 80 MHz, le intensità di campo devono essere inferiori a 3 V/m.

Linee guida e dichiarazione del produttore - Immunità elettromagnetica

Il dispositivo gammaCore è progettato per l'uso nell'ambiente elettromagnetico specificato di seguito.
Il cliente o l'utente del dispositivo gammaCore deve accertarsi che venga utilizzato in tale ambiente.

Prova di immunità	Livello della prova IEC 60601	Livello di conformità	Ambiente elettromagnetico - Linee guida
Scariche elettrostatiche (ESD) IEC 61000-4-2	± 8 kV per contatto ± 15 kV in aria	± 8 kV per contatto ± 15 kV in aria	È necessario che i pavimenti siano in legno, in cemento o rivestiti con mattonelle di ceramica. Se i pavimenti sono rivestiti con materiale sintetico, l'umidità relativa deve essere almeno del 30%.
Transitori elettrici veloci/burst IEC 61000-4-4	± 2 kV per le linee di alimentazione elettrica ± 1 kV per linee di ingresso/uscita	± 2 kV per rete c.a. ± 1 kV altro	La qualità dell'alimentazione di rete deve essere quella di un tipico ambiente commerciale e/od ospedaliero.
Sovracorrente IEC 61000-4-5	± 1 kV per le linee di alimentazione elettrica ± 2 kV da linea/e a terra	± 1 kV per le linee di alimentazione elettrica ± 2 kV da linea/e a terra	La qualità dell'alimentazione di rete deve essere quella di un tipico ambiente commerciale e/od ospedaliero.
Cali di tensione, brevi interruzioni e variazioni di tensione sulle linee di alimentazione IEC 61000-4-11	$<5\% U_T$ (calo $>95\%$ in U_T) per 0,5 cicli $40\% U_T$ (calo del 60% in U_T) per 5 cicli $70\% U_T$ (calo del 30% in U_T) per 25 cicli $<5\% U_T$ (calo del 95% in U_T) per 5 s	$<5\% U_T$ (calo $>95\%$ in U_T) per 0,5 cicli $40\% U_T$ (calo del 60% in U_T) per 5 cicli $70\% U_T$ (calo del 30% in U_T) per 25 cicli $<5\% U_T$ (calo del 95% in U_T) per 5 s	La qualità dell'alimentazione di rete deve essere quella di un tipico ambiente commerciale e/od ospedaliero. Se l'utilizzatore del prodotto richiede il funzionamento continuo durante l'interruzione di alimentazione, si consiglia che il prodotto venga alimentato da un gruppo di continuità o da una batteria.
Campo magnetico alla frequenza di rete (50/60 Hz) IEC 61000-4-8	30 A/m	30 A/m	I campi magnetici alla frequenza di rete devono presentare i livelli caratteristici di una tipica postazione in ambiente ospedaliero o commerciale.

NOTA: U_T è la tensione di rete CA prima dell'applicazione del livello di prova.

25. INFORMAZIONI DI CONTATTO

Servizio clienti:

E-mail: gammaCorePatientenservice@electrocore.com

electroCore, Inc.
150 Allen Road, Suite 201
Basking Ridge, NJ 07920
Stati Uniti

Telefono: +49 (0) 800 80 44 202



Produttore:

E-mail: customerservice@electrocore.com

electroCore, Inc.
150 Allen Road, Suite 201
Basking Ridge, NJ 07920
Stati Uniti

Telefono: 1 (888) 903-CORE (2673)

I reclami concernenti il prodotto e/o le questioni correlate possono essere presentati direttamente a electroCore, Inc.:

Telefono: +1 (973) 355-6708

E-mail: complaints@electrocore.com

©2018 electroCore, Inc. Tutti i diritti riservati. electroCore, il logo electroCore, gammaCore, il logo gammaCore, gammaCore Sapphire e il logo gammaCore Sapphire sono marchi commerciali di electroCore, Inc.

Per ulteriori informazioni, visitare il sito Web electroCore.com

Il software o il firmware electroCore o eventuali aggiornamenti o versioni successive, inclusi o forniti per l'utilizzo con qualsiasi prodotto electroCore, sono forniti con una licenza revocabile non esclusiva soltanto per l'uso con tale prodotto electroCore per il funzionamento di tale prodotto per l'uso previsto, e non per altri usi, e non possono essere copiati, alterati, rimossi, modificati, riprogrammati, o decompilati o utilizzati per altri scopi. Qualsiasi tentativo di accedere, copiare, rimuovere, modificare, riprogrammare, decompilare o utilizzare in altro modo qualsiasi software concesso in licenza qui di seguito in qualsiasi modo non coerente con questa concessione di licenza autorizzerà il recesso della licenza da parte di electroCore.

Limitazione di responsabilità del Servizio clienti:

Il dispositivo gammaCore è coperto da garanzia contro difetti materiali, funzionali e di fabbricazione per il periodo più breve tra i seguenti: (1) un anno; o (2) la data di scadenza del prodotto, sia che scada a causa del completamento di tutti i trattamenti o che scada a causa del limite di tempo impostato sul prodotto. electroCore non sarà responsabile, espressamente o implicitamente, per nessun danno che potrebbe derivare o essere causato, sia dal cliente o da qualsiasi utente del prodotto, come a risultato di: (a) uso improprio, maltrattamento e/o operazioni incorrette; (b) riparazioni o modifiche eseguite da aziende diverse da electroCore o da un centro di riparazione autorizzato electroCore; (c) uso del dispositivo in qualsiasi modo diverso da quello per cui è previsto; o (d) eventuali danni speciali, indiretti e/o consequenziali di qualsiasi tipo e comunque causati dalla vendita o utilizzo del prodotto.



Mode d'emploi du gammaCore Sapphire™ (stimulateur non invasif du nerf vague)

1. UTILISATION PRÉVUE ET DESCRIPTION DU PRODUIT	116
2. À QUOI DOIS-JE M'ATTENDRE ?	117
3. EFFETS INDÉSIRABLES FRÉQUENTS ASSOCIÉS AU DISPOSITIF gammaCore Sapphire.....	119
4. DEVRAI-JE CONTINUER À PRENDRE DES MÉDICAMENTS ?	119
5. MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	119
6. RISQUES ET COMPLICATIONS POTENTIELS ASSOCIÉS À LA STIMULATION DU NERF VAGUE	122
7. SYMBOLES D'AFFICHAGE	123
8. INDICATEURS D'ÉTAT DU DISPOSITIF	124
9. INSTRUCTIONS CONCERNANT LE RÉAPPROVISIONNEMENT	127
10. INSTRUCTIONS CONCERNANT LE RECHARGEMENT	128
11. FONCTIONS	129
12. COMMENT UTILISER LE DISPOSITIF gammaCore Sapphire	130
13. NETTOYAGE	136
14. MANIPULATION DU PRODUIT	136
15. DÉPANNAGE	137
16. ÉLIMINATION DU PRODUIT	137
17. DESCRIPTION DES SYMBOLES ET DE LA NOMENCLATURE	138
18. COMMENT PASSER UNE COMMANDE	139
19. COMMANDES ET RETOURS DE PRODUITS	139
INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES POUR LES PRESTATAIRES DE SOINS	140
20. DESCRIPTION DU PRODUIT	141
21. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	142
22. ÉTUDES CLINIQUES	145
23. CLASSIFICATION ÉLECTRIQUE	167
24. INDICATIONS SUR LA COMPATIBILITÉ ÉLECTROMAGNÉTIQUE	167
25. COORDONNÉES	171

Attention : Autorisation par un prestataire de soins de santé requise.

1. UTILISATION PRÉVUE ET DESCRIPTION DU PRODUIT

Le dispositif gammaCore Sapphire™ (stimulateur non invasif du nerf vague) est prévu pour administrer une stimulation non invasive du nerf vague (nVNS) sur le côté du cou. Le dispositif gammaCore est indiqué pour le traitement et/ou la prévention des céphalées primaires (migraine, algie vasculaire de la face et hémicrânie continue) et les céphalées par surconsommation de médicaments, chez les adultes.

Le dispositif gammaCore dispense une légère stimulation électrique du nerf vague qui passe dans le cou et transmet des informations au système nerveux central. Chaque stimulation du dispositif gammaCore dure 2 minutes. Le patient contrôle le niveau d'intensité.

Le dispositif gammaCore administre jusqu'à 30 stimulations sur une période de 24 heures, à partir du moment où le dispositif est allumé. Le niveau d'intensité est initialement augmenté sur un niveau supérieur à 3. Une fois que le nombre maximal de traitements est atteint, le dispositif ne délivrera plus de traitement avant la période de 24 heures suivante. Le nombre de stimulations restantes disponibles sur une période de 24 heures est indiqué sur l'écran (veuillez consulter la Section 8). Le dispositif gammaCore est rechargeable et inclut un socle de rechargement qui permet de recharger le dispositif. Une carte de réapprovisionnement (gammaCore Refill card™) est employée pour approvisionner le dispositif avec plusieurs jours de traitement en fonction de la prescription du prestataire de soins.

Le dispositif gammaCore est fourni non stérile.



Caractéristique du dispositif	Description/Utilisation
Stimulation Surfaces	Points de contact avec la peau du patient
Écran	Indique l'état du dispositif (veuillez consulter la Section 7)
Touche de mise en marche	Allume ou éteint le dispositif (MARCHE/ARRÊT)
Touche de commande	Augmente/diminue l'intensité de la stimulation
Capuchon	Couvre et protège les surfaces de stimulation
Carte de réapprovisionnement	Recharge de traitement pour le dispositif
Socle de rechargement (socle avec cordon d'alimentation)	Permet de recharger le dispositif (veuillez consulter la Section 10)

Disponible sur autorisation par un prestataire de soins de santé uniquement.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

2. À QUOI DOIS-JE M'ATTENDRE ?

Les résultats à la nVNS varient d'une personne à une autre.

Traitement préventif des algies vasculaires de la face

Pour le traitement préventif de l'algie vasculaire de la face, sauf indication contraire de votre prestataire de soins, deux traitements autoadministrés consistant en trois stimulations consécutives de 2 minutes doivent être dispensés quotidiennement.

Le premier traitement quotidien doit être administré dans l'heure suivant le réveil. Le second traitement quotidien doit être administré au moins 7 à 10 heures après le premier traitement quotidien. Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou.

Pour le traitement préventif de l'algie vasculaire de la face : un traitement est défini comme trois stimulations consécutives de 2 minutes.

Si le traitement ne procure pas de soulagement, vous devez poursuivre la prise de vos médicaments habituels et consulter un médecin, le cas échéant.

Traitement aigu de l'algie vasculaire de la face

Pour le traitement aigu de l'algie vasculaire de la face, sauf indication contraire de votre prestataire de soins, chaque traitement autoadministré consiste en trois stimulations consécutives de 2 minutes devant être dispensées à l'apparition de la douleur ou des symptômes de l'algie vasculaire de la face.

Si la crise d'algie vasculaire de la face n'est pas interrompue, vous pouvez administrer un traitement supplémentaire, consistant en trois stimulations consécutives de 2 minutes, et ce, 3 minutes après le premier traitement.

Pour le traitement de l'algie vasculaire de la face : un traitement est défini comme trois stimulations consécutives de 2 minutes.

Si le traitement ne procure pas de soulagement, vous devez poursuivre la prise de vos médicaments habituels et consulter un médecin, le cas échéant.

Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou.

Traitement préventif de la migraine

Pour le traitement préventif de l'algie vasculaire de la face, sauf indication contraire de votre prestataire de soins, trois traitements autoadministrés consistant en deux stimulations consécutives de 2 minutes doivent être dispensés quotidiennement.

Le premier traitement quotidien doit être administré dans l'heure suivant le réveil. Le second traitement quotidien doit être administré à la mi-journée. Le troisième traitement quotidien doit être administré dans la soirée. Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou.

Pour le traitement préventif de la migraine : un traitement est défini comme deux stimulations consécutives de 2 minutes.

Si le traitement ne procure pas de soulagement, vous devez poursuivre la prise de vos médicaments habituels et consulter un médecin, le cas échéant.

Traitement aigu de la migraine

Pour le traitement aigu de la migraine, sauf indication contraire de votre prestataire de soins, chaque traitement autoadministré consiste en deux stimulations de 2 minutes devant être dispensées à l'apparition de la douleur ou des symptômes. Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou.

Si la douleur n'a pas diminué 20 minutes après le début du premier traitement, vous pouvez administrer un traitement supplémentaire consistant en deux stimulations de 2 minutes.

Si la douleur n'a pas disparu 2 heures après le début du premier traitement, vous pouvez administrer un troisième traitement consistant en deux stimulations de 2 minutes.

Pour le traitement de la migraine : un traitement est défini comme deux stimulations consécutives de 2 minutes.

Si le traitement ne procure pas de soulagement, vous devez poursuivre la prise de vos médicaments habituels et consulter un médecin, le cas échéant.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

3. EFFETS INDÉSIRABLES FRÉQUENTS ASSOCIÉS AU DISPOSITIF gammaCore

Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez plus de 1 % des patients ayant participé à des études sur le dispositif gammaCore) incluent :



- Gêne au niveau du site d'application
- Irritation/Rougeur sur le site d'application
- Douleur localisée au niveau du visage, de la tête ou du cou (y compris douleurs dentaires)
- Spasmes et/ou contractions musculaires au niveau de la tête, du cou ou du visage (y compris affaissement facial et/ou étirement des lèvres)
- Céphalées/migraines
- Vertiges
- Fourmillements, sensation de piqûre ou de picotements sur la peau au niveau du site d'application du dispositif (paresthésie ou dysesthésie)

Ces effets indésirables disparaissent généralement une fois la stimulation terminée.

4. DEVRAI-JE CONTINUER À PRENDRE DES MÉDICAMENTS ?

Vous devez discuter de votre traitement régulier avec votre prestataire de soins, y compris l'utilisation de tout traitement et/ou médicament supplémentaires. Il est important de toujours suivre les recommandations de votre prestataire de soins en ce qui concerne vos médicaments.

5. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

	Les mises en garde désignent des instructions qui, si elles ne sont pas suivies, sont susceptibles d'entraîner de graves blessures ou le décès de l'utilisateur du dispositif ou du patient.
	Les précautions désignent des instructions qui, si elles ne sont pas suivies, sont susceptibles d'endommager le dispositif ou de détériorer la qualité du traitement.



Mises en garde

- Les effets à long terme d'une utilisation chronique du dispositif gammaCore (nVNS) n'ont pas été évalués.
- L'innocuité et l'efficacité du dispositif gammaCore n'ont pas été évaluées chez les patients suivants ; le dispositif n'est donc PAS indiqué pour les personnes suivantes :
 - o Patients qui portent un dispositif médical actif implantable tel qu'un stimulateur cardiaque, un implant auditif ou tout autre dispositif électronique implanté
 - o Patients chez qui un rétrécissement des artères (athérosclérose carotidienne) a été diagnostiqué
 - o Patients ayant subi une intervention chirurgicale pour sectionner le nerf vague (vagotomie)
 - o Patients pédiatriques
 - o Femmes enceintes
 - o Patients atteints de cancer actif ou en rémission
 - o Patients présentant une hypertension, hypotension, bradycardie ou tachycardie cliniquement significative
 - o Patients avec une anatomie cervicale anormale
 - o Patients avec des antécédents de tumeur cérébrale
 - o Patients atteints d'anévrismes
 - o Patients atteints d'hémorragies ou de traumatismes de la tête
 - o Patients avec des antécédents de cardiopathie initiale ou de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, y compris une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie coronarienne connue ou un infarctus du myocarde récent (moins de 5 ans)
 - o Patients avec des antécédents d'intervalle QT prolongé ou d'arythmie
 - o Patients avec des antécédents d'ECG anormaux au début du traitement (p. ex. blocage cardiaque de second ou troisième degré, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, antécédents récents de tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire, ou contraction ventriculaire prématurée cliniquement significative)
 - o Patients atteints d'hypertension non normalisée
 - o Patients avec antécédents de crises épileptiques
- **Le dispositif gammaCore ne doit pas être utilisé :**
 - o Pendant que vous conduisez, opérez une machine ou pendant toute autre activité susceptible d'entraîner un risque de blessures.
 - o Si vous portez un dispositif métallique tel qu'un stent, une plaque d'ostéosynthèse ou une vis pour ostéosynthèse implantée au cou ou à proximité du cou. Vous devez informer votre prestataire de soins si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale pouvant utiliser des implants.
 - o À proximité d'appareils émettant des rayons micro-ondes, d'appareils à imagerie par résonance magnétique, d'appareils chirurgicaux à radio fréquence ou d'appareils de tomographie par ordinateur.
 - o Dans une atmosphère explosive ou en présence de mélanges de gaz inflammables.
 - o Si vous présentez une plaie ouverte, une éruption cutanée, une infection, une tuméfaction, une coupure, un ulcère, un patch médicamenteux, ou une ou des cicatrices due(s) à une intervention chirurgicale sur le cou au niveau du site de traitement.
 - o Si vous avez la peau humide, si vous êtes dans l'eau ou venez d'en sortir (p. ex., douche, bain, piscine, etc.).
 - o Si vous utilisez un autre appareil en même temps (p. ex., Unité SNET, stimulateur musculaire) ou un appareil électronique portable (p. ex., un téléphone mobile).
- Contactez votre prestataire de soins si vos symptômes persistent ou s'aggravent.
- Le traitement doit être donné (administré) tel qu'indiqué par votre prestataire de soins. Votre prestataire de soins ou le Service clientèle d'electroCore doit vous former à l'utilisation correcte du dispositif gammaCore.



Précautions

Avant l'utilisation :

- Lisez impérativement le *mode d'emploi* du dispositif gammaCore avant d'utiliser ce dernier. Toutefois, la simple lecture du *mode d'emploi* peut ne pas être suffisante pour comprendre pleinement comment utiliser le dispositif en toute sécurité et efficacité. En cas de question concernant la manière d'utiliser le dispositif ou si vous avez besoin de clarifications concernant le *mode d'emploi*, veuillez contacter votre prestataire de soins ou le Service clientèle d'electroCore.
- Utilisez uniquement le dispositif gammaCore tel que décrit dans le présent *mode d'emploi*, ou comme indiqué par votre prestataire de soins.
- Utilisez uniquement un gel à électrode approuvé par electroCore avec le dispositif gammaCore. Veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore pour obtenir des informations sur les gels approuvés par electroCore et adaptés au dispositif.
- Retirez tout bijou pouvant entrer en contact avec la zone de traitement (colliers, boucles d'oreilles, etc.) avant tout traitement avec le dispositif gammaCore.
- Examinez toujours attentivement le dispositif pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé ni défectueux avant son utilisation.
- Ne partagez pas votre dispositif gammaCore avec d'autres personnes.

Le dispositif gammaCore ne doit pas être utilisé lorsque :

- Les surfaces de stimulation sont cassées ou craquelées.
- Le corps du dispositif présente des fissures, des traces de choc ou semble endommagé.
- Le message « E7 » s'affiche à l'écran lorsque le dispositif est allumé. Le message « E7 » signifie qu'il y a une erreur (veuillez consulter la Section 7).
- La date de péremption est dépassée. La date de péremption est indiquée sur l'emballage du dispositif.

Durant le traitement :

Interrompez le traitement si vous ressentez :

- Un étourdissement, un vertige ou une douleur à la poitrine
- Une irritation excessive de la peau

Si le dispositif semble ne pas fonctionner correctement, arrêtez de l'utiliser, continuez à prendre vos médicaments habituels et consultez un médecin, le cas échéant. Lorsque cela est possible, contactez le Service clientèle d'electroCore pour obtenir de l'aide concernant votre dispositif ; le Service clientèle d'electroCore ne peut pas fournir une assistance médicale.

Entretien de votre dispositif

- Éteignez le dispositif gammaCore lorsqu'il n'est pas utilisé. Si le dispositif n'est pas éteint, la pile peut se décharger et empêcher le dispositif de délivrer le traitement au moment voulu. Si la batterie est déchargée, placez le dispositif dans son socle de rechargement pour le recharger.
- Conservez le dispositif gammaCore éloigné de l'eau ou d'autres liquides, y compris les liquides détergents.
- L'humidité peut endommager le dispositif. Éloignez le dispositif gammaCore d'objets tels que des humidificateurs et des bouilloires.
- Rangez le dispositif gammaCore dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.
- L'exposition à des températures extrêmement élevées ou basses, situées hors de la plage de 0 °C à 38 °C (32 °F à 100 °F), risque d'endommager le dispositif. Éloignez le dispositif gammaCore des cheminées et des radiateurs.
- Ne tentez pas de remplacer la pile du dispositif. Si le dispositif ne fonctionne pas, veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore.

- N'ouvrez pas et ne démontez pas le boîtier, ne tentez pas de réparer ou de modifier le dispositif. Aucune pièce n'est susceptible d'être remplacée par l'utilisateur. Si le dispositif ne fonctionne pas, veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore.
- N'endommagez pas, ne brûlez pas ou ne percez pas le dispositif sciemment.
- Les équipements de communication sans fil, tels que les appareils de réseau domestique sans fil, les téléphones mobiles, les téléphones sans fils et leur base et les talkies-walkies peuvent affecter cet équipement. Éloignez le dispositif gammaCore d'au moins 3,3 m (10,8 pi) de ces appareils quand il est utilisé.

6. RISQUES ET COMPLICATIONS POTENTIELS ASSOCIÉS À LA STIMULATION DU NERF VAGUE

Les risques et complications suivants ont été associés à d'autres dispositifs de VNS et peuvent éventuellement se produire avec le dispositif gammaCore.

- Toux
- Gêne gastro-intestinale
- Céphalée
- Enrouement ou modification de la voix
- Fréquence cardiaque irrégulière (arythmie)
- Étourdissements ou vertiges
- Goût métallique dans la bouche
- Spasmes et/ou contractions musculaires au niveau de la tête, du cou ou du visage
- Nausées
- Douleur
- Essoufflement (dyspnée)
- Irritation cutanée
- Fourmillements, sensation de piquûre ou de picotements sur la peau (paresthésie ou dysesthésie)

Veuillez consulter la Section 3 pour en savoir plus sur les effets secondaires fréquents associés à l'utilisation du dispositif gammaCore.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.







7. SYMBOLES D’AFFICHAGE

Description de l’icône	Icône	Écran d’exemple	Description
Nombre de traitements restants			6 traitements restants sur une période de 24 heures
Niveau d'intensité			Le niveau d'intensité est réglé sur 23.
Jours restants			30 jours restants avant que le dispositif n'administre plus de stimulations.
Niveau d'intensité à la dernière utilisation			Le dernier niveau d'intensité administré était de 23.
Batterie			La batterie est en charge.
Réapprovisionnement			La carte de réapprovisionnement est en cours de lecture








Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

8. INDICATEURS D’ÉTAT DU DISPOSITIF



Le dispositif gammaCore comporte un indicateur visuel (affichage) et un signal sonore (bip) pour indiquer l’état du dispositif.

État	Écran	Son	Action de l'utilisateur
Démarrage/ Prêt à l'emploi	Jours restants Nombre de stimulations restantes 	1 bip bref à l'allumage	Suivez les instructions du mode d'emploi (veuillez consulter la Section 12)
Dispositif en cours d'utilisation	Niveau d'intensité (min 1 – max 40) 	Bip bref chaque fois que l'intensité est augmentée/diminuée	Suivez les instructions du mode d'emploi (veuillez consulter la Section 12)
Stimulations terminées	1. Nombre de jours restants  2. Nombre de stimulations restantes sur une période de 24 h  3. Dernier niveau d'intensité utilisé 	2 bips brefs	AUCUN : Le dispositif s'éteint automatiquement
Erreur		Bips prolongés répétés	Le dispositif s'éteint automatiquement après 10 secondes Redémarrez le dispositif (éteignez puis allumez-le à nouveau)*

*Si l'erreur n'est toujours pas résolue, veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore.

État	Écran	Son	Action de l'utilisateur
Aucune stimulation restante		Bips prolongés répétés	Le dispositif s'éteint automatiquement Le nombre maximum de traitements a été atteint en 24 h. Attendez la prochaine période de 24 heures
Expiré/Aucun jour restant		Bips prolongés répétés	Le dispositif s'éteint automatiquement Rechargez avec une carte de réapprovisionnement*
Batterie faible		Bips prolongés répétés	Placez le dispositif dans le socle de rechargement
Batterie déchargée	Aucun	Aucun	Placez le dispositif dans le socle de rechargement
Chargement	Les barres de l'indicateur de rechargement de la batterie clignotent et augmentent 	Aucun	Laissez le dispositif se recharger entièrement
Chargement terminé		Aucun	Retirez le dispositif du socle de rechargement Le dispositif est prêt à l'emploi
Le dispositif n'est pas bien inséré dans le socle de chargement		Aucun	Vérifiez que le dispositif est bien inséré dans le socle de rechargement
Erreur de chargement		Bips prolongés répétés	Retirez le dispositif du socle de rechargement et remettez-le en place* Débranchez l'adaptateur secteur du socle de rechargement de la prise et le rebranchez-le*

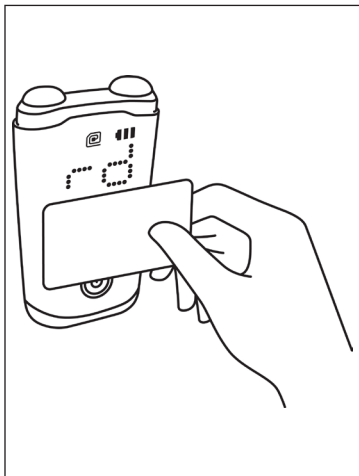
*Si l'erreur n'est toujours pas résolue, veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore.

État	Écran	Son	Action de l'utilisateur
Erreur de rechargement		Aucun	Redémarrez le dispositif (éteignez puis allumez-le à nouveau)* Si l'erreur n'est toujours pas résolue, veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore*
Erreur de la carte		Aucun	Attendez 24 heures puis redémarrez le dispositif (éteignez puis allumez-le à nouveau)*

*Si l'erreur n'est toujours pas résolue, veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

9. INSTRUCTIONS CONCERNANT LE RÉAPPROVISIONNEMENT



1. Allumez le dispositif gammaCore en appuyant sur la touche de mise en marche. Ayez votre carte de réapprovisionnement à portée de main.
2. Une fois le dispositif allumé, positionnez immédiatement la carte de réapprovisionnement sur le dispositif de manière à pouvoir visualiser l'écran (comme illustré).
3. Le dispositif gammaCore affiche le message « rd » et l'icône de réapprovisionnement lorsque le dispositif lit la carte de réapprovisionnement.
4. Le dispositif gammaCore émet **deux bips** lorsque les jours ont été réapprovisionnés sur celui-ci. Le dispositif est prêt à être utilisé pour le traitement.

REMARQUE : Si le message « bd » s'affiche, une erreur s'est produite pendant le processus de réapprovisionnement. Veuillez éteindre et rallumer le dispositif.

REMARQUE : Si 5 erreurs de réapprovisionnement consécutives se produisent, le message « Ec » s'affiche. Veuillez attendre 24 heures avant de réessayer, ou contactez le Service clientèle d'electroCore.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

10. INSTRUCTIONS CONCERNANT LE RECHARGEMENT

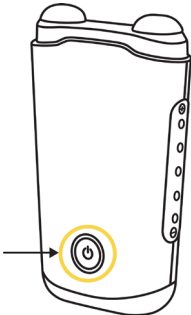
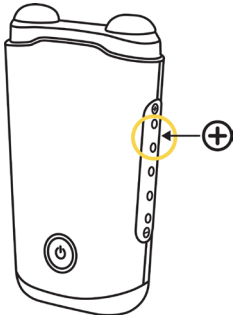
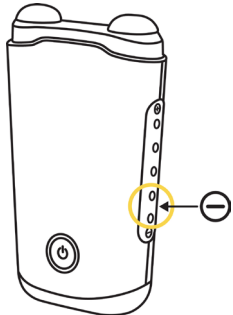


1. Branchez le cordon d'alimentation du socle de rechargement dans une prise d'alimentation. Utilisez uniquement le cordon d'alimentation fourni avec le socle de rechargement.
2. Avec la touche de mise en marche faisant face vers le haut, placez le dispositif dans le socle de rechargement. Le dispositif doit s'insérer facilement dans le socle de rechargement. Ne pas forcer sur le dispositif pour l'insérer dans le socle de rechargement.
3. Le message « Ch » s'affiche sur l'écran du dispositif et les barres de l'indicateur de rechargement de la batterie clignotent et augmentent.
4. Lorsque le dispositif a fini de charger, le message « dn » s'affiche. Le dispositif est prêt à être utilisé pour le traitement.
5. Si le message « Un » s'affiche sur le dispositif, retirez le dispositif du socle de rechargement puis remettez-le en place.
6. Si le message « Er » s'affiche sur le dispositif, débranchez le cordon d'alimentation de la prise puis branchez-le à nouveau. Si le message « Er » persiste, veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore.

REMARQUE : Veuillez charger votre dispositif avant sa première utilisation. Prévoyez entre 6 à 7 heures pour un rechargement complet. Des températures élevées peuvent accroître le temps de charge. Si la batterie est déchargée, il suffit de quelques minutes de rechargement pour obtenir la puissance nécessaire à deux ou trois traitements supplémentaires. Surveillez l'autonomie de la batterie et rechargez-la selon les instructions pour disposer du nombre approprié de traitements (veuillez consulter la Section 8 pour les informations en retour du dispositif et l'état de traitement).

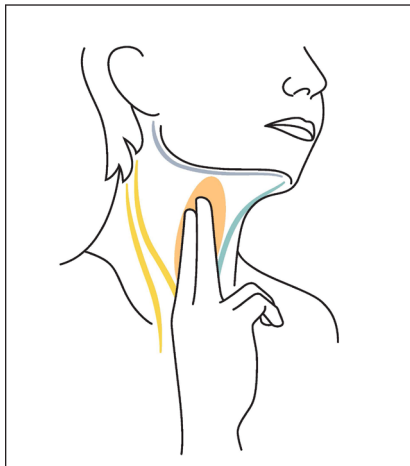
Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

11. FONCTIONS

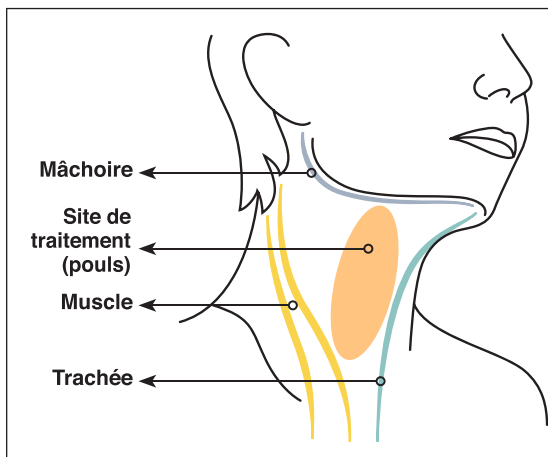
Touche de mise en marche	Augmenter l'intensité	Diminuer l'intensité
		
<p data-bbox="59 532 359 604">Appuyez sur la touche de mise en marche pour allumer le dispositif</p> <p data-bbox="59 621 359 690">Maintenez la touche de mise en marche enfoncée pour éteindre le dispositif</p>	<p data-bbox="407 574 654 646">Appuyez sur la partie supérieure de la touche de commande</p>	<p data-bbox="721 574 984 646">Appuyez sur la partie inférieure de la touche de commande</p>

12. COMMENT UTILISER LE DISPOSITIF gammaCore Sapphire™

Préparation



1. Retirez tout bijou pouvant entrer en contact avec la zone de traitement.
2. Trouvez une position assise confortable. (Un endroit où vous pouvez voir votre cou dans le miroir serait utile).
3. Repérez le site du traitement en recherchant le pouls sur le côté du cou. Le nerf vague se trouve dans la même région. Assurez-vous que le site de traitement est propre et sec.

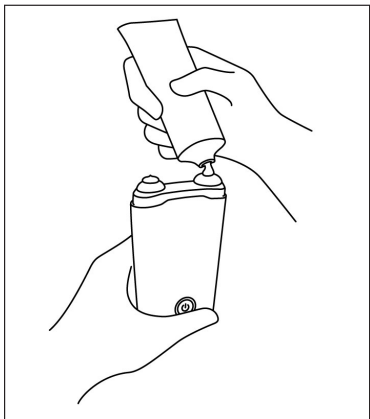


Les surfaces de stimulation du dispositif seront alignées sur les points suivants :

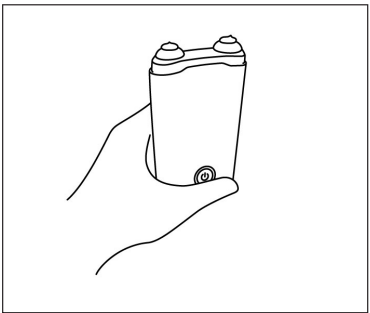
- Sur le pouls (orange) ; cet emplacement est le site de traitement
- Devant le grand muscle situé sur le côté du cou (jaune)
- Juste en dessous de la mâchoire inférieure (gris)
- Alignées à côté de la trachée (vert)



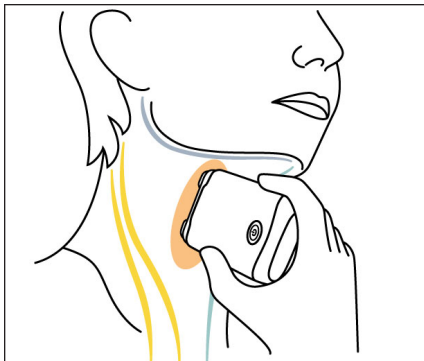
4. Retirez le capuchon.



5. Appliquez une petite quantité (la taille d'un petit pois) de gel sur les deux surfaces de stimulation. Le fait de ne pas appliquer le gel conformément aux instructions peut rendre la stimulation désagréable ou moins efficace.



ATTENTION : Utilisez uniquement un gel à électrode approuvé par electroCore avec le dispositif gammaCore. Veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore pour obtenir des informations sur les gels approuvés par electroCore et adaptés au dispositif (veuillez consulter la Section 25).



6. Allumez le dispositif gammaCore en appuyant sur la touche de mise en marche. Lorsque le dispositif est prêt à être utilisé, il émet un bip. Le nombre de stimulations disponibles pour cette période de 24 heures et le nombre de jours restants s'affichent.
7. Placez le dispositif sur le côté du cou, sur le site de traitement. Appliquez une pression légère à modérée pour qu'un bon contact soit établi entre le dispositif et la peau. N'appliquez pas de pression excessive sur le cou.
8. Augmentez le niveau d'intensité en appuyant plusieurs fois sur la partie supérieure de la touche de commande jusqu'au niveau maximal que vous puissiez supporter. Le dispositif émettra un bip à chaque pression exercée sur la touche de commande et l'écran affichera une valeur numérique, située entre 1 et 40, indiquant le niveau d'intensité. Vous sentirez très probablement des contractions musculaires sur le site de traitement. Ces contractions sont normales et devraient cesser une fois l'administration de la stimulation terminée. Le niveau d'intensité adapté varie selon les personnes.

REMARQUE : Les contractions musculaires non douloureuses au niveau du cou pendant la stimulation sont normales et ne sont pas une raison d'interrompre le traitement. Si les contractions musculaires sont trop fortes ou désagréables, essayez de :

- a. Retirer le dispositif gammaCore du cou.
- b. Réduire le niveau d'intensité en appuyant sur la zone inférieure de la touche de commande.
- c. Repositionner le dispositif gammaCore sur le cou, au niveau du pouls, et augmenter à nouveau progressivement le niveau d'intensité en appuyant sur la partie supérieure de la touche de commande.

Si vous ne supportez toujours pas la stimulation, éteignez le dispositif en maintenant la touche de mise en marche enfoncée et interrompez la stimulation.

ATTENTION : Ne rallumez pas votre dispositif gammaCore avant qu'il ne soit temps de vous préparer pour le traitement suivant. Le dispositif ne peut administrer qu'un nombre limité de stimulations.

9. Dispensation du traitement

a. Traitement préventif de l'algie vasculaire de la face

Deux traitements autoadministrés consistant en trois stimulations consécutives de 2 minutes doivent être dispensés quotidiennement.

Le premier traitement quotidien doit être administré dans l'heure suivant le réveil. Le second traitement quotidien doit être administré au moins 7 à 10 heures après le premier traitement quotidien.

Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou. Veuillez vous reporter à la Figure 1 à la fin de cette section pour consulter un exemple de traitement préventif de l'algie vasculaire de la face.

b. Traitement aigu de l'algie vasculaire de la face

Chaque traitement autoadministré consiste en trois stimulations consécutives de 2 minutes devant être dispensées à l'apparition de la douleur ou des symptômes de l'algie vasculaire de la face.

Si la crise d'algie vasculaire de la face n'est pas interrompue, vous pouvez procéder à trois stimulations de 2 minutes supplémentaires, et ce, 3 minutes après l'administration du premier traitement.

Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou. Veuillez vous reporter la Figure 2 à la fin de cette section pour consulter un exemple de traitement d'une crise.



c. Traitement préventif de la migraine

Trois traitements autoadministrés consistant en deux stimulations consécutives de 2 minutes doivent être dispensés quotidiennement.

Le premier traitement quotidien doit être administré dans l'heure suivant le réveil. Le second traitement quotidien doit être administré à la mi-journée. Le troisième traitement quotidien doit être administré dans la soirée.

Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou. Veuillez vous reporter à la Figure 3 à la fin de cette section pour consulter un exemple de traitement préventif de la migraine.

d. Traitement aigu de la migraine

Chaque traitement autoadministré consiste en deux stimulations consécutives de 2 minutes devant être dispensées à l'apparition de la douleur. Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou.

Si la douleur n'a pas diminué 20 minutes après le début du premier traitement, vous pouvez administrer un traitement supplémentaire consistant en deux stimulations consécutives de 2 minutes.

Si la douleur n'a pas disparu 2 heures après le début du premier traitement, vous pouvez administrer un troisième traitement consistant en deux stimulations consécutives de 2 minutes.

Veuillez vous reporter la Figure 4 à la fin de cette section pour consulter un exemple de traitement aigu de la migraine.

REMARQUE : La durée de chaque stimulation, 2 minutes, laisse suffisamment de temps pour corriger le positionnement du dispositif gammaCore et pour régler le bon niveau d'intensité.

REMARQUE : Assurez-vous que les deux surfaces de stimulation sont en contact avec la peau pendant la stimulation. Vérifier dans un miroir peut être utile jusqu'à ce que vous vous soyez familiarisé(e) avec le dispositif et sachiez le positionner correctement.

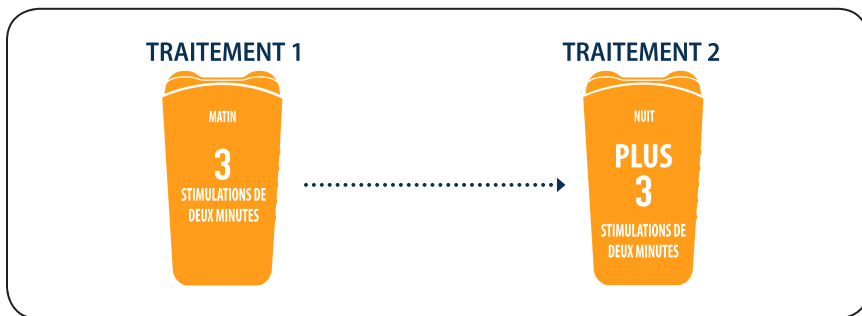
10. Retirez le dispositif après chaque stimulation. Une fois la stimulation effectuée, le dispositif affichera le nombre de stimulations et de jours restants, ainsi que le dernier niveau d'intensité administré avant de s'éteindre automatiquement.

REMARQUE : La stimulation s'interrompt automatiquement au bout de 2 minutes. Le dispositif émettra 2 bips brefs et interrompra automatiquement la stimulation.

REMARQUE : Il est possible de consulter le nombre de jours et de stimulations restants en allumant le dispositif. Toutefois, ne réglez pas le niveau d'intensité sur un chiffre supérieur à trois (3) tant que vous ne vous préparez pas pour une stimulation. Chaque fois que le niveau d'intensité est supérieur à trois (3), le dispositif décompte cela comme une stimulation. Le dispositif ne peut administrer qu'un nombre limité de stimulations sur une période de 24 heures.

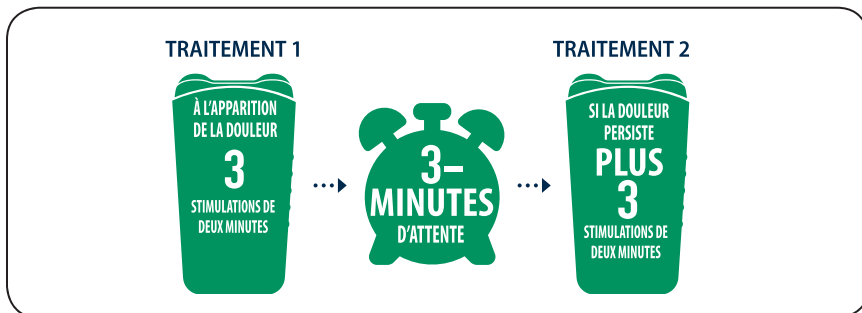
11. Nettoyez le dispositif en essuyant le gel restant sur les surfaces de stimulation à l'aide d'un chiffon doux et sec (veuillez consulter la Section 13).
12. Éliminez du cou la quantité de gel en excès à l'aide d'un tissu ou d'un mouchoir en papier. Le gel n'est pas conçu pour rester sur la peau et peut provoquer une irritation chez certaines personnes.
13. Remplacez soigneusement le capuchon sur le dispositif après l'avoir utilisé.

Figure 1. Traitement préventif de l'algie vasculaire de la face*



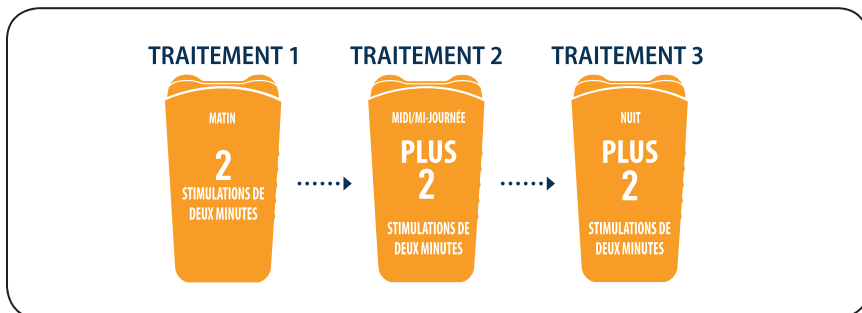
*Le premier traitement consiste en trois stimulations consécutives de 2 minutes appliquées de chaque côté du cou dans l'heure suivant le réveil. Un second traitement de trois stimulations consécutives de 2 minutes doit être administré au moins 7 à 10 heures après le premier traitement quotidien.

Figure 2. Traitement aigu de l'algie vasculaire de la face*



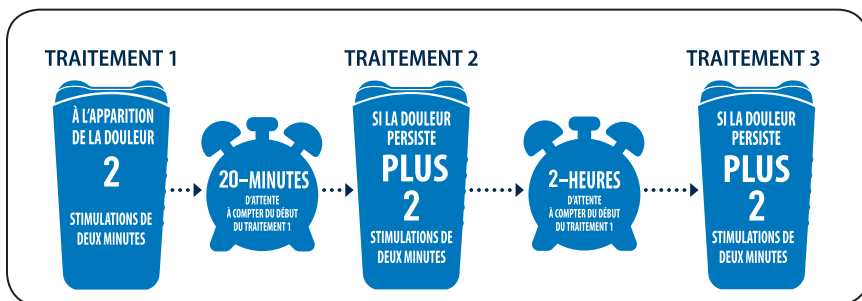
*Le premier traitement consiste en trois stimulations consécutives de 2 minutes appliquées de chaque côté du cou à l'apparition de la douleur ou des symptômes de l'algie vasculaire de la face. Si la douleur persiste au bout de 3 minutes suivant l'administration du premier traitement, un second traitement de trois stimulations consécutives de 2 minutes peut être administré. Vous pouvez traiter jusqu'à 4 crises par jour ; cependant, ne dépassez pas 24 stimulations par jour.

Figure 3. Traitement préventif de la migraine*



*Le premier traitement consiste en deux stimulations consécutives de 2 minutes appliquées de chaque côté du cou dans l'heure suivant le réveil. Un second traitement de trois stimulations consécutives de 2 minutes doit être administré à la mi-journée. Un troisième traitement de trois stimulations consécutives de 2 minutes doit être administré dans la soirée.

Figure 4. Traitement aigu de la migraine*



*Le premier traitement consiste en deux stimulations consécutives de 2 minutes appliquées de chaque côté du cou à l'apparition de la douleur ou des symptômes. Si la douleur n'a pas diminué 20 minutes après le début du premier traitement, vous pouvez administrer un traitement supplémentaire consistant en deux stimulations consécutives de 2 minutes. Si la douleur n'a pas disparu 2 heures après le début du premier traitement, vous pouvez administrer un troisième traitement consistant en deux stimulations consécutives de 2 minutes.

13. NETTOYAGE

- Nettoyez le dispositif après chaque utilisation en essuyant délicatement l'excès de gel des surfaces de stimulation à l'aide d'un chiffon doux et sec.
- Remplacez les capuchons sur le dispositif après l'avoir utilisé, afin de protéger les surfaces de stimulation de la saleté, des débris ou d'un dommage.



PRÉCAUTIONS :

- Ne submergez pas le dispositif dans l'eau ; il n'est pas imperméable.
- N'utilisez pas de savon, désinfectant, détergent ou autres agents nettoyants pour nettoyer le dispositif.

14. MANIPULATION DU PRODUIT

Condition de fonctionnement - gammaCore Sapphire™

- Plage : 0 °C à 38 °C (32 °F à 100 °F)
- Humidité : 10 % à 90 %
- Pression barométrique : 80 à 101 kPa
- Altitude : Utilisation en dessous de 2 000 m
- Sortie maximale : 30 V (pic), 60 mA (pic)
- Impédance de charge : 450 à 550 Ohms
- Le dispositif gammaCore produit un signal électrique composé de cinq impulsions de 5 000 Hz se répétant à une fréquence de 25 Hz. La forme d'onde de l'impulsion du dispositif gammaCore est, à peu près, une onde sinusoïdale.

Conditions de fonctionnement - Socle de rechargement

- Plage : 0 °C à 38 °C (32 °F à 100 °F)
- Humidité : 10 % à 90 %
- Pression barométrique : 80 à 101 kPa
- Altitude : Utilisation en dessous de 2 000 m
- Utiliser le socle de rechargement à l'intérieur uniquement
- Ne placer aucun objet autre que le dispositif gammaCore dans le socle de rechargement
- Sortie maximale : 5,5 VCC, 5 W
- Entrée : 100 à 240 VCA, 50 à 60 Hz, 0,4 A max.

Conditions de conservation et de transport

- Le dispositif gammaCore doit être conservé à température ambiante, à l'abri de l'humidité
- Plage : 0 °C à 38 °C (32 °F à 100 °F)
- Humidité : 10 % à 90 %
- Pression barométrique : 80 à 101 kPa
- Remettez le capuchon en place après chaque utilisation
- Rangez le dispositif (p. ex., dans un tiroir ou sur une étagère) de sorte que le capuchon reste en place et ne soit pas retiré par inadvertance

Durée de vie

- La durée de vie du dispositif gammaCore est de 3 ans à compter de la date de fabrication (consulter l'étiquette de l'emballage pour connaître la date de péremption).
- La durée de vie utile du gel d'électrode est de 5 ans.

15. DÉPANNAGE

Le dispositif gammaCore ne s'allume pas.

- Le dispositif gammaCore est déchargé. Rechargez votre dispositif gammaCore en le plaçant dans le socle de rechargement (veuillez consulter la Section 10)
- Redémarrez le dispositif gammaCore. Éteignez le dispositif gammaCore puis rallumez-le.
- Contactez le Service clientèle d'electroCore.

Le dispositif gammaCore ne se recharge pas.

- Si le message « Er » s'affiche, retirez le dispositif gammaCore de son socle de rechargement puis remettez-le en place.
- Si le message « Un » s'affiche, retirez le dispositif gammaCore de son socle de rechargement puis remettez-le en place. Si le message « Un » est toujours affiché, faites bouger le dispositif dans le socle de rechargement.
- Vérifiez si le cordon d'alimentation est bien branché sur une prise de courant électrifiée.
- Vérifiez si le cordon d'alimentation est bien branché sur le socle de rechargement.

Le dispositif gammaCore ne dispose plus de stimulation/jour restant.

- Réapprovisionnez le dispositif gammaCore avec une carte de réapprovisionnement pour gammaCore. Le cas échéant, contactez le Service clientèle d'electroCore pour commander une carte de réapprovisionnement.

16. ÉLIMINATION DU PRODUIT



Les réglementations exigent que l'élimination des équipements électriques et électroniques, y compris les appareils médicaux utilisés ou neufs, ait lieu de manière contrôlée. Un produit susceptible d'être contaminé après avoir été utilisé ou pouvant contenir des substances chimiques ou des éléments qui peuvent représenter un danger pour l'homme ou l'environnement doit être éliminé conformément aux réglementations en vigueur. Veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore si vous avez des questions concernant l'élimination appropriée de ce dispositif.

REMARQUE : Le dispositif gammaCore contient une batterie au lithium qui ne peut pas être retirée par l'utilisateur.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

17. DESCRIPTION DES SYMBOLES ET DE LA NOMENCLATURE

	Date de péremption		Respecter le mode d'emploi
	Numéro de lot		Fabricant
	Numéro de catalogue / Numéro de référence	IP22	Protection contre les corps étrangers solides $\geq 12,5$ mm et la pénétration d'eau à 15°
	Risque d'électrocution		Pièce appliquée de type BF
	Numéro de série		Température de conservation
	Non stérile	xxyyGzzzz (étiquette de l'emballage)	Date de fabrication sur l'étiquette, où : aa est l'année de fabrication, p. ex., 2518G1001 indique que l'année de fabrication est 2018
	MISE EN GARDE Le non-respect des instructions est susceptible d'entraîner de graves blessures ou la mort du patient ou de l'utilisateur.		Rayonnement électromagnétique non ionisant
	PRÉCAUTION Le non-respect des instructions est susceptible d'endommager le dispositif ou de nuire à la qualité du traitement.		Plage de pression atmosphérique
	Consulter le manuel d'utilisation		Plage d'humidité relative
	Informations ou informations complémentaires disponibles		Incompatible avec la RM
	Séparer la collecte pour les déchets d'équipement électrique et électronique		Représentant agréé

18. COMMENT PASSER UNE COMMANDE

Il est nécessaire de disposer d'une autorisation du prestataire de soins.

Numéro de catalogue	Description
10016-20302	gammaCore Sapphire, Kit de démarrage de 31 jours
10016-20303	gammaCore Sapphire, Kit de démarrage de 93 jours
10016-23131	gammaCore Sapphire, Kit de réapprovisionnement de 31 jours
10016-23193	gammaCore Sapphire, Kit de réapprovisionnement de 93 jours
40000-00103	Gel conducteur gammaCore

19. COMMANDER ET RENVOYER LE PRODUIT

Pour en savoir plus sur la manière de commander des produits gammaCore, veuillez appeler le Service clientèle d'electroCore.

Les demandes de retour de dispositif, y compris les dispositifs ne fonctionnant plus, doivent être adressées au Service clientèle d'electroCore.

Veuillez consulter la Section 25 pour obtenir les coordonnées du Service clientèle d'electroCore.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES À L'ATTENTION DES PRESTATAIRES DE SOINS

20. DESCRIPTION DU PRODUIT

Le dispositif gammaCore Sapphire™ (stimulateur non invasif du nerf vague) est un appareil réutilisable, portable, rechargeable composé d'une batterie rechargeable, d'équipements électroniques de génération et d'amplification de signal et de deux touches permettant au patient de commander l'amplitude du signal. Le dispositif fournit des informations en retour par le biais de signaux visuels (écran) et audibles (bip) concernant l'état du dispositif et de la stimulation. Un ensemble de surfaces en acier inoxydable, qui forment les surfaces de contact avec la peau (« surfaces de stimulation »), permet de délivrer un signal électrique breveté. Le patient applique un gel approuvé par electroCore sur les surfaces de stimulation pour maintenir une voie de conduction ininterrompue entre les surfaces de stimulation et la peau du cou. Des tubes de gel approuvé par electroCore sont fournis dans chaque kit de démarrage gammaCore et kit de réapprovisionnement à cet effet. Les surfaces de stimulation sont protégées à l'aide de capuchons, quand elles ne sont pas utilisées.



Le dispositif gammaCore produit un signal électrique basse tension composé de cinq impulsions de 5 000 Hz se répétant à une fréquence de 25 Hz. La forme d'onde des impulsions du dispositif gammaCore est à peu près une onde sinusoïdale avec un pic de tension limité à 24 Volts lorsque le dispositif est appliqué sur la peau, et un courant maximal de sortie de 60 mA.

Le signal est transmis au nerf vague à travers la peau du cou. Le dispositif gammaCore laisse au patient la possibilité de positionner le dispositif correctement et de régler le niveau d'intensité de la stimulation tel que prescrit par son prestataire de soins. Chaque stimulation est conçue pour durer 2 minutes, après quoi le dispositif interrompt automatiquement la stimulation. Chaque dispositif permet de multiples traitements (veuillez consulter la Section 12).

Le dispositif gammaCore dispense jusqu'à 30 stimulations sur une période de 24 heures (veuillez consulter la Section 12) Une fois que le nombre maximal de traitements quotidiens est atteint, le dispositif ne dispensera plus de stimulations avant la période de 24 heures suivante. Le dispositif gammaCore est livré avec un socle de rechargement.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

21. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

	Les mises en garde désignent des instructions qui, si elles ne sont pas suivies, sont susceptibles d'entraîner de graves blessures ou le décès de l'utilisateur du dispositif ou du patient.
	Les précautions désignent des instructions qui, si elles ne sont pas suivies, sont susceptibles d'endommager le dispositif ou de détériorer la qualité du traitement.



Mises en garde

- Les effets à long terme d'une utilisation chronique du dispositif gammaCore (nVNS) n'ont pas été évalués.
- L'innocuité et l'efficacité du dispositif gammaCore n'ont pas été évaluées chez les patients suivants ; le dispositif n'est donc PAS indiqué pour les personnes suivantes :
 - o Patients qui portent un dispositif médical actif implantable tel qu'un stimulateur cardiaque, un implant auditif ou tout autre dispositif électronique implanté
 - o Patients chez qui un rétrécissement des artères (athérosclérose carotidienne) a été diagnostiqué
 - o Patients ayant subi une intervention chirurgicale pour sectionner le nerf vague (vagotomie)
 - o Patients pédiatriques
 - o Femmes enceintes
 - o Patients atteints de cancer actif ou en rémission
 - o Patients présentant une hypertension, hypotension, bradycardie ou tachycardie cliniquement significative
 - o Patients avec une anatomie cervicale anormale
 - o Patients avec des antécédents de tumeur cérébrale
 - o Patients atteints d'anévrismes
 - o Patients atteints d'hémorragies ou de traumatismes de la tête
 - o Patients avec des antécédents de cardiopathie initiale ou de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, y compris une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie coronarienne connue ou un infarctus du myocarde récent (moins de 5 ans)
 - o Patients avec des antécédents d'intervalle QT prolongé ou d'arythmie
 - o Patients avec des antécédents d'ECG anormaux au début du traitement (p. ex.) blocage cardiaque de second ou troisième degré, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, antécédents récents de tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire, ou contraction ventriculaire prématurée cliniquement significative)
 - o Patients atteints d'hypertension non normalisée
 - o Patients avec antécédents de crises épileptiques
- **Le dispositif gammaCore ne doit pas être utilisé par des patients :**
 - o Pendant qu'ils conduisent, opèrent une machine ou pendant toute autre activité susceptible d'entraîner un risque de blessures.
 - o S'ils portent un dispositif métallique tel qu'un stent, une plaque d'ostéosynthèse ou une vis pour ostéosynthèse implantée au cou ou à proximité du cou. Ces patients doivent informer leur prestataire de soins s'ils prévoient de subir une intervention chirurgicale pouvant utiliser des implants.

- o À proximité d'appareils émettant des rayons micro-ondes, d'appareils à imagerie par résonance magnétique, d'appareils chirurgicaux à radio fréquence ou d'appareils de tomographie par ordinateur.
- o Dans une atmosphère explosive ou en présence de mélanges de gaz inflammables.
- o Présentant une plaie ouverte, une éruption cutanée, une infection, une tuméfaction, une coupure, un ulcère, un patch médicamenteux, ou une ou des cicatrices due(s) à une intervention chirurgicale sur le cou au niveau du site de traitement.
- o S'ils ont la peau humide, s'ils sont dans l'eau ou viennent d'en sortir (p. ex., douche, bain, piscine, etc.).
- o S'ils utilisent un autre appareil en même temps (p. ex., Unité SNET, stimulateur musculaire) ou un appareil électronique portable (p. ex., un téléphone mobile).



Précautions

- Avant d'utiliser ou de prescrire le dispositif gammaCore, le prestataire de soins doit lire et comprendre toutes les instructions et l'étiquetage.
- Le dispositif gammaCore ne doit pas être utilisé à des fins autres que celles auxquelles il est destiné. Veuillez prendre en compte toutes les mises en garde et précautions.
- Des études cliniques, résumées ci-dessous, portant sur le traitement de la douleur liée à l'algie vasculaire de la face épisodique avec le dispositif gammaCore, ont évalué l'administration de trois stimulations consécutives de 2 minutes à l'apparition de la douleur ou des symptômes de l'algie vasculaire de la face. Si la crise d'algie vasculaire de la face n'est pas interrompue, trois stimulations consécutives de 2 minutes supplémentaires, 3 minutes après l'administration du premier traitement, peuvent être administrées. Les traitements peuvent être administrés d'un côté comme de l'autre du cou.
- Des études cliniques, résumées ci-dessous, portant sur le traitement aigu de la migraine, ont évalué l'administration de deux stimulations consécutives de 2 minutes dans les 20 minutes suivant l'apparition de la douleur liée à la migraine. Si la migraine ne s'estompe pas au bout de 15 minutes, deux stimulations consécutives de 2 minutes supplémentaires peuvent être administrées. Si la douleur persiste dans les 2 heures suivant l'apparition de la migraine, un troisième traitement consistant en deux stimulations consécutives de 2 minutes peut être administré. L'utilisation de plus de six stimulations par jour pour le traitement aigu de la migraine n'a pas été évaluée.
- Des études cliniques, résumées ci-dessous, portant sur le traitement préventif de l'algie vasculaire de la face, ont évalué l'administration de trois stimulations consécutives de 2 minutes dans l'heure suivant le réveil, et trois stimulations de 2 minutes supplémentaires administrées 7 à 10 heures plus tard, tous les jours.
- Le prestataire de soins doit former les patients à l'utilisation correcte du dispositif gammaCore, les informer de tous les risques et les complications possibles du traitement et fournir l'étiquetage qui accompagne le dispositif.
- Utilisez uniquement un gel à électrode approuvé par electroCore avec le dispositif gammaCore. Veuillez contacter le Service clientèle d'electroCore pour obtenir des informations sur les gels approuvés par electroCore et adaptés au dispositif.
- Les patients doivent retirer tout bijou pouvant entrer en contact avec la zone de traitement (colliers, boucles d'oreilles, etc.) avant tout traitement avec le dispositif gammaCore.
- Ne pas appliquer le dispositif gammaCore sur la tête, directement sur les yeux, en couvrant la bouche, sur la poitrine ou la partie supérieure du dos ni sur le cœur.
- Le prestataire de soins doit informer le patient qui utilise le dispositif gammaCore qu'il doit lui rapporter tout changement dans son état de santé. Le prestataire de soins doit réévaluer le traitement à l'aide du dispositif gammaCore afin de déterminer s'il convient au patient en fonction des nouvelles informations sur la santé de ce dernier.

Leprestataire de soins doit informer le patient sur les points suivants :

- **Le dispositif gammaCore ne doit pas être utilisé :**
 - o Si le site du traitement présente une plaie ouverte, une éruption cutanée, une infection, une tuméfaction, une lésion cancéreuse, un patch médicament ou une anatomie anormale.
 - o Si le dispositif est endommagé, si le boîtier est fissuré ou semble endommagé, ou si le message « E7 » est affiché sur l'écran quand le dispositif est mis sous tension.
 - o Si la peau du patient est humide.
 - o Avec d'autres appareils thérapeutiques (p. ex., unité SNET, stimulateur musculaire).
- **Entretien du dispositif gammaCore**

Les patients doivent être informés des points suivants :

 - o Ranger le dispositif gammaCore dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.
 - o Ne pas utiliser le dispositif après sa date de péremption. La date de péremption est indiquée sur l'emballage du dispositif.
 - o Éteindre le dispositif gammaCore lorsqu'il n'est pas utilisé. Si le dispositif n'est pas éteint, la pile peut s'épuiser et empêcher le dispositif de délivrer le traitement au moment voulu. Si la batterie est déchargée, placez le dispositif dans son socle de rechargement pour le recharger.
 - o Si le dispositif ne fonctionne pas, contactez le Service clientèle d'electroCore. Les patients ne doivent pas tenter d'ouvrir le boîtier, de remplacer la batterie, de démonter, réparer ou modifier le dispositif.
 - o Ne pas immerger, éclabousser ou exposer le dispositif gammaCore à l'eau ou à d'autres liquides, y compris les liquides détergents. L'humidité peut endommager le dispositif.
 - o L'exposition à des températures extrêmement élevées ou basses, situées hors de la plage de 0 °C à 38 °C (32 °F à 100 °F), risque d'endommager le dispositif.
 - o Ne pas mutiler, brûler ou percer le dispositif.
 - o Le dispositif gammaCore exige des précautions particulières concernant la compatibilité électromagnétique (CEM) et doit être manipulé selon les informations CEM fournies à la Section 24.
 - o Les équipements de communication portables et mobiles RF peuvent affecter le dispositif gammaCore (veuillez consulter la Section 24).

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

22. ÉTUDES CLINIQUES

Présentation de données cliniques démontrant la sécurité et l'efficacité du dispositif gammaCore pour le traitement aigu de l'algie vasculaire de la face épisodique, extraites de deux essais cliniques prospectifs, en double aveugle, contrôlés par placebo et randomisés (ACT1 et ACT2).

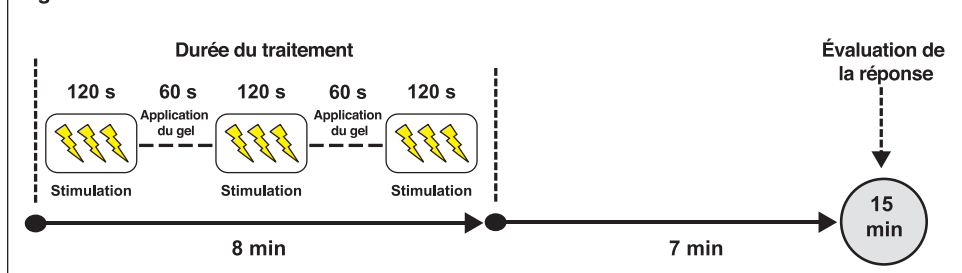
Résumé

Dans les deux études, le dispositif gammaCore n'a pas démontré d'amélioration significative par rapport à un dispositif placebo pour une population totale de patients comprenant des patients atteints d'algie vasculaire de la face épisodique (episodic cluster headache, eCH) et d'algie vasculaire de la face chronique (chronic cluster headache, cCH). Dans les deux études, une amélioration significative par rapport au placebo a été démontrée pour les patients atteints d'eCH, mais pas ceux atteints de cCH, ce qui a eu un impact sur les résultats de la population totale de l'étude.

Étude 1 : dispositif gammaCore pour le traitement aigu des algies vasculaires de la face épisodiques : Étude ACT1

Dans l'ACT1, il a été demandé aux sujets de traiter leur crise d'algie vasculaire de la face au début du ressenti de la douleur par trois stimulations de 2 minutes (figure 5).

Figure 5. Protocole de traitement d'ACT1



Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Données démographiques

ACT1 a recruté un total de 150 patients atteints d’algie vasculaire de la face. Globalement, 101 patients étaient atteints d’eCH et 49 de cCH. Les données démographiques générales sont présentées au tableau 1.

Tableau 1. Données démographiques d’ACT1

Caractéristiques	Par groupe de traitement (N = 150)		par cohorte (N = 150)	
	nVNS (n = 73)	placebo (n = 77)	Cohorte eCH (n = 101)	Cohorte cCH (n = 49)
Age (années), médian±ET	47,1 ± 13,5	48,6 ± 11,7	48,4 ± 12,5	46,8 ± 13,0
Hommes, nbre. (%)	59 (80,8)	67 (87,0)	84 (83,2)	42 (85,7)
Ethnicité, Nbre. (%)				
Asiatique	4 (5,5)	1 (1,3)	4 (4,0)	1 (2,0)
Noire	5 (6,9)	7 (9,1)	9 (8,9)	3 (6,1)
Caucasienne	63 (86,3)	68 (88,3)	87 (86,1)	44 (89,8)
Non renseigné	1 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,0)	1 (2,0)
Durée de la dernière crise de CH (min), médian±ET	86 ± 119	64 ± 71	76,5 ± 104,4	68,9 ± 75,0
Type de CH, nbre (%)				
eCH	50 (68,5)	51 (66,2)	101 (100,0)	0
cCH	23 (31,5)	26 (33,8)	0	49 (100,0)
Médicaments utilisés pour la prise en charge des CH, nbre. (%)				
Triptans	42 (57,5)	54 (70,1)	68 (67,3)	28 (57,1)
Oxygène	31 (42,5)	29 (37,7)	37 (36,6)	23 (46,9)
Analgésiques légers	13 (17,8)	16 (20,8)	16 (15,8)	13 (26,5)
Narcotiques	4 (5,5)	4 (5,2)	5 (5,0)	3 (6,1)
Médicaments prophylactiques	42 (57,5)	60 (77,9)	65 (64,4)	37 (75,5)
Verapamil	11 (15,1)	20 (26,0)	25 (24,8)	6 (12,2)
Lithium	3 (4,1)	3 (3,9)	4 (4,0)	2 (4,1)
Topiramate	2 (2,7)	7 (9,1)	5 (5,0)	4 (8,2)
Corticoïdes	11 (15,1)	8 (10,4)	15 (14,9)	4 (8,2)
Autre	21 (28,8)	28 (36,4)	28 (27,7)	21 (42,9)
Aucun	4 (5,5)	2 (2,6)	5 (5,0)	1 (2,0)

Abréviations : cCH, algie vasculaire de la face chronique ; CH, algie vasculaire de la face ; eCH, algie vasculaire de la face épisodique ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague ; ET, écart-type.

Efficacité

Point final principal

Le critère d'évaluation principal dans l'étude ACT1 était le pourcentage de patients ayant signalé une douleur légère ou nulle 15 minutes après le début du traitement avec le dispositif gammaCore pour le premier traitement de crise de CH pendant l'étude, une utilisation de médicament de secours dans les 60 minutes a été considérée comme un échec du traitement.

Les résultats pour le critère d'évaluation principal dans la population totale étaient de 26,7 % dans le groupe nVNS et de 15,1 % dans le groupe placebo, ce qui n'était pas significatif ($P = 0,1$). Dans les analyses de sous-groupes, un taux de réponse significativement plus élevé a été constaté avec la nVNS (34,2 %) par rapport au traitement avec placebo (10,6 %) pour la cohorte eCH ($P < 0,01$) mais pas pour la cohorte cCH (nVNS, 13,6 % ; placebo, 23,1 % ; $P = 0,48$). Veuillez consulter le tableau 2 pour plus de détails.

Principaux points finaux supplémentaires

Les taux de réponse prolongée au traitement (définis comme la proportion de sujets présentant une douleur modérée ou nulle sans l'utilisation de médicament de secours dans les 60 minutes suivant le début du traitement pour la première crise de CH) pour la population totale et la cohorte eCH étaient significativement plus élevés avec la nVNS qu'avec le traitement avec placebo (total : nVNS, 26,7% ; placebo, 12,3 % ; $P = 0,04$; eCH : nVNS, 34,2 % ; placebo, 10,6 % ; $P < 0,01$). Pour la cohorte cCH, les taux de réponse prolongée étaient similaires entre les groupes (nVNS, 13,6 % ; placebo, 15,4 % ; $P = 1,0$). Les intensités de douleur 15 minutes après le traitement pour l'ensemble des crises de CH n'étaient pas significativement différentes entre la nVNS et les groupes de traitement avec placebo (total : nVNS, 2,1 ; placebo, 2,0 ; $P = 0,04$; eCH : nVNS, 2,0 ; placebo, 2,0 ; $P = 1,0$; cCH : nVNS, 2,3 ; placebo, 1,9 ; $P = 0,2$). Veuillez consulter le tableau 2 pour plus de détails.

La proportion de sujets dans la cohorte eCH, mais pas dans la cohorte cCH ni la population totale, qui ont répondu (douleur modérée ou nulle) au bout de 15 minutes pour ≥ 50 % du nombre total de crises traitées était significativement supérieure avec la nVNS qu'avec le traitement avec placebo (total : nVNS, 26,7 % ; placebo, 20,6 % ; $P = 0,41$; eCH : nVNS, 34,2 % ; placebo, 14,9 % ; $P = 0,04$; cCH : nVNS, 13,6 % ; placebo, 30,8 % ; $P = 0,19$). De même, les différences entre les groupes favorisaient la nVNS pour la modification de la durée de la première crise dans la phase en double aveugle, et elles étaient significatives pour l'ensemble de la population ($-9,5$ minutes ; $P = 0,03$) et la cohorte eCH ($-14,4$ minutes ; $P = 0,03$) mais pas pour la cohorte cCH (1,0 minute ; $P = 0,69$). Veuillez consulter le tableau 2 pour plus de détails.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Tableau 2. ACT1 Principaux critères d'évaluation (population mITT sauf indication contraire)

Critère d'évaluation	Tous les sujets		Cohorte eCH		Cohorte cCH	
	nVNS (n = 60)	placebo (n = 73)	nVNS (n = 38)	Sham (n = 47)	nVNS (n = 22)	placebo (n = 26)
Critère d'évaluation principal (tous les sujets)						
Taux de réponse (%) ^a	26,7 (16/60)	15,1 (11/73)	34,2 (13/38)	10,6 (5/47)	13,6 (3/22)	23,1 (6/26)
IC 95 %	16,1 ; 39,7	7,8 ; 25,4	19,6 ; 51,4	3,6 ; 23,1	2,9 ; 34,9	9,0 ; 43,7
Valeur de P	0,1		< 0,01		0,48	
Critères d'évaluation secondaires (tous les sujets)						
Traitement prolongé taux de réponse (%) ^a	26,7 (16/60)	12,3 (9/73)	34,2 (13/38)	10,6 (5/47)	13,6 (3/22)	15,4 (4/26)
IC 95 %	16,1 ; 39,7	5,8 ; 22,1	19,6 ; 51,4	3,6 ; 23,1	2,9 ; 34,9	4,3 ; 34,9
Valeur de P	0,04		< 0,01		1,0	
Intensité de la douleur, ^b médian	2,1	2,0	2,0	2,0	2,3	1,9
IC 95 %	1,9 ; 2,3	1,8 ; 2,2	1,8 ; 2,3	1,8 ; 2,3	1,9 ; 2,6	1,6 ; 2,3
Valeur de P	0,04		1,0		0,2	
Autres critères d'évaluation						
Sujet répondant au traitement après 15 min pour ≥50 % de crises traitées dans la phase en double aveugle (%) ^a	26,7 (16/60)	20,6 (15/73)	34,2 (13/38)	14,9 (7/47)	13,6 (3/22)	30,8 (8/26)
IC 95 %	16,1 ; 39,7	12,0 ; 31,6	19,6 ; 51,4	6,2 ; 28,3	2,9 ; 34,9	14,3 ; 51,8
Valeur de P	0,41		0,04		0,19	
Modification de la durée de crises de la ligne de base à la première crise dans la phase en double aveugle (min), ^{c,d} moyenne±ET	-9,5±51,8	12,8±45,5	-14,4±59,5	16,3±51,5	1,0±28,6	5,4±29,2
n (nombre de cas observés)	n = 41	n = 53	n = 28	n = 36	n = 13	n = 17
95 % IC	-25,8, 6,9	0,2, 25,3	-37,4, 8,7	-1,1, 33,7	-16,3, 18,3	-9,7, 20,4
Valeur P	0,03		0,03		0,69	

Abréviations : cCH, algie vasculaire de la face chronique ; IC, intervalle de confiance ; eCH, algie vasculaire de la face épisodique ; mITT, intention de traiter modifiée ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague ; ET, écart-type.

^aPas d'utilisation de médicaments de secours pendant 60 minutes après le début du traitement ; Les valeurs P proviennent du test exact de Fisher (si la cellule ≤ avait une fréquence prévue de ≤) ou du test du chi carré.

^bDes modèles de régression linéaire à effets mixtes ont été utilisés pour comparer les intensités moyennes des groupes de traitement afin de tenir compte des mesures répétées par sujet.

^cLes crises d'une durée > 180 min ont été exclues selon les critères de la **Classification internationale des céphalées** ; Les valeurs P sont tirées du test t.

^dChangement par rapport à la dernière crise avant la randomisation (basée sur le souvenir du sujet) comparé à la première crise dans la phase en double aveugle (basée sur l'enregistrement objectif).

Sécurité

gammaCore s'est révélé sûr et bien toléré dans cette étude. La majorité des effets indésirables étaient légers et transitoires et se sont produits pendant la période de traitement actif. Aucun des effets indésirables graves n'a été considéré comme étant lié au dispositif. Pour plus de détails, consulter le tableau 3.

Tableau 3. ACT1 Incidence des effets indésirables et des effets indésirables du dispositif (tous les sujets traités)

EI et EIM	double aveugle Phase		en ouvert Phase
	nVNS (n=73)	placebo (n=77)	nVNS (n=128)
Sujets avec EI ≥1, Nbre (%)	18 (24,7)	31 (40,3)	42 (32,8)
Sujets avec EI sérieux ≥1, Nbre (%)	1 (1,4) ^{a,b}	0	5 (3,9) ^{b,c}
Sujets avec ADE ≥1, Nbre (%)	11 (15,1)	24 (31,2)	18 (14,1)
EIM ≥5 % chez les sujets de n'importe quel groupe de traitement, nombre (en %)			
Réactions au site d'application			
Brûlures/picotements/douleur/piqûres	2 (2,7)	7 (9,1)	4 (3,1)
Irritation cutanée/rougeurs/érythème	0	9 (11,7)	2 (1,6)
Troubles musculo-squelettiques			
Inclinaison/traction/contraction de la lèvre ou du visage	8 (11,0)	0	9 (7,0)
affections du système nerveux			
Dysgueusie/goût métallique	0	7 (9,1)	2 (1,6)

Abréviations : EIM, effet indésirable du dispositif ; EI, événement indésirable ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague.

^aEffets indésirables graves ded algies vasculaires de la face (2 occurrences).

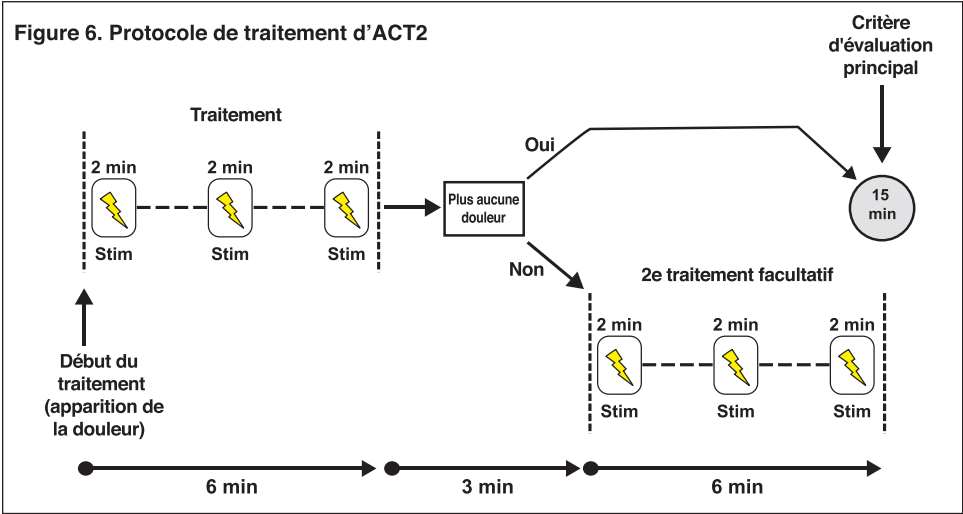
^bLes EI graves n'ont pas été considérés comme étant liés au dispositif d'étude.

^cLes EI graves comprenaient des algies vasculaires de la face (1 cas ; 1 sujet) ; des algies vasculaires de la face ainsi que de multiples thromboses des veines profondes des extrémités gauches, des thromboses de l'aorte abdominale, une pneumonie, une anasarque, une insuffisance respiratoire aiguë et un traumatisme urétral (1 cas, tous chez le même sujet) ; une ischémie mésentérique (1 cas ; 1 sujet) ; des hernies discales (1 cas ; 1 sujet) et des calculs urétéraux (1 cas ; 1 sujet).

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Étude 2 : gammaCore pour le traitement aigu des algies vasculaires de la face chroniques et épisodiques : L'étude ACT2

Dans l'ACT2, il a été demandé aux sujets de traiter leur crise d'algies vasculaires de la face au début du ressenti de la douleur par trois stimulations de 2 minutes (figure 6). Si la douleur était toujours présente à 9 minutes, les sujets avaient la possibilité de traiter avec trois stimulations supplémentaires de 2 minutes chacune.



Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Données démographiques

ACT2 a recruté un total de 102 patients souffrant d'algies vasculaires de la face. Les données démographiques générales sont présentées au tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et de base d'ACT2 (population de sécurité)

Caractéristiques	Par groupe de traitement (N = 102)		Par cohorte (N = 102)	
	nVNS (n = 50)	Placebo (n = 52)	Cohorte eCH (n = 30)	Cohorte cCH (n = 72)
Âge (années), moyenne±ET	43,9 (10,6)	46,9 (10,6)	42,9 (12,7)	46,5 (9,6)
Masculin, Nbre. (%)	35 (70,0)	38 (73,1)	22 (73,3)	51 (70,8)
Origine ethnique, nbre (%)				
Caucasienne	49 (98,0)	52 (100,0)	30 (100,0)	71 (98,6)
Noire	0	0	0	0
Asiatique	1 (2,0)	0	0	1 (1,4)
Durée des crises de CH pendant les périodes de pré-inclusion, moyenne ±ET, min	69,9 (68,7)	77,4 (76,9)	69,6 (83,3)	76,1 (69,0)
Type de CH, nbre (%)				
eCH	15 (30,0)	15 (28,8)	30 (100,0)	0
cCH	35 (70,0)	37 (71,2)	0	72 (100,0)
Médicaments utilisés pour la prise en charge des CH, nbre (%)				
Triptans	37 (74,0)	34 (65,3)	19 (63,3)	52 (72,2)
Oxygène	27 (54,0)	31 (59,6)	20 (66,7)	38 (52,8)
Analgésiques légers	7 (14,0)	6 (11,5)	2 (6,7)	11 (15,3)
Narcotiques	3 (6,0)	0	1 (3,3)	2 (2,8)
Verapamil	18 (36,0)	23 (44,2)	11 (36,7)	30 (41,7)
Lithium	4 (8,0)	4 (7,7)	1 (3,3)	7 (9,7)
Propranolol	1 (2,0)	0	0	1 (1,4)
Antidépresseurs tricycliques	2 (4,0)	1 (1,9)	1 (3,3)	2 (2,8)
Antagonistes des récepteurs de la sérotonine	2 (4,0)	2 (3,8)	1 (3,3)	3 (4,2)
Antiépileptiques	10 (20,0)	6 (11,5)	3 (10,0)	13 (18,1)
Corticostéroïdes	1 (2,0)	2 (3,8)	1 (3,3)	2 (2,8)
Autres	5 (10,0)	8 (15,4)	4 (13,3)	9 (12,5)
Aucuns	0	5 (9,6)	1 (3,3)	4 (5,6)

Abréviations : cCH, algie vasculaire de la face chronique ; CH, algie vasculaire de la face ; eCH, algie vasculaire de la face épisodique ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague ; ET, écart-type.

Efficacité

Le principal paramètre d'évaluation de l'étude ACT2 était le pourcentage de crises totales sans douleur 15 minutes après le début du traitement à l'aide de l'appareil, sans utilisation d'un médicament de secours pendant la période de traitement (30 minutes).

Les résultats pour le paramètre primaire dans la population totale étaient de 13,5 % dans le groupe nVNS et de 11,5 % dans le groupe placebo et n'étaient pas statistiquement significatifs. ($P = 0,71$). Dans la cohorte eCH, un pourcentage significativement plus élevé de crises étaient indolores avec une nVNS que dans le cadre d'un traitement simulé (nVNS, 47,5 % ; placebo 6,2 % ; $P < 0,01$), mais pas pour la cohorte cCH où le groupe simulé a obtenu de meilleurs résultats, mais la différence n'était pas statistiquement significative (nVNS, 4,8 % ; placebo, 12,9 % ; $P = 0,13$). Veuillez consulter le tableau 5 pour plus de détails.

Principaux points finaux supplémentaires

La proportion des crises chez les patients ayant répondu (c.-à-d. qui ont présenté une douleur légère ou aucune douleur) 30 minutes après le début du traitement gammaCore était significativement meilleure que les résultats placebo pour la population totale, mais n'a pas atteint un niveau significatif chez les cohortes eCH ou cCH (total : nVNS, 43 % ; placebo, 28 % ; $P = 0,05$; eCH: nVNS, 58 % ; placebo, 25,5 % ; $P = 0,07$; cCH: nVNS 37 % ; placebo 28,5 % ; $P = 0,34$). Chez les patients atteints d'HCH, on a observé une réduction significative de l'intensité moyenne déclarée de la douleur 15 minutes après le traitement sur une échelle de 5 points (nVNS, -1,7 ; placebo, -0,6 ; $P = 0,01$) qui n'a pas été significative chez la population totale ou dans la cohorte cCH (total : nVNS, -1,3 ; placebo, -0,9 ; $P = 0,06$; cCH: nVNS, -1,2 ; placebo, -1,0 ; $P = 0,52$). Le pourcentage de patients ayant signalé une douleur légère ou nulle 30 minutes après le début du traitement pour ≥ 50 % de leurs crises était significativement plus élevé pour le groupe total et le groupe eCH, mais pas pour le groupe cCH (total : nVNS, 39,6 % ; placebo, 13,6 %) ; $P = 0,01$; eCH: nVNS, 64,3 % ; placebo, 15,4 % ; $P = 0,01$; cCH : nVNS, 29,4 % ; placebo, 12,9 % ; $P = 0,11$). Le pourcentage de sujets ayant signalé une douleur légère ou nulle à 15 minutes lors de leur première crise traitée n'était pas significativement différent chez aucun des groupes observés. Veuillez consulter le tableau 5 pour plus de détails.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Tableau 5. ACT2 Principaux critères d'évaluation (population mITT sauf indication contraire)

Critère d'évaluation	Tous les sujets		Cohorte eCH		Cohorte cCH	
	nVNS (n = 48)	Placebo (n = 44)	nVNS (n = 14)	Placebo (n = 13)	nVNS (n = 34)	Placebo (n = 31)
Critère d'évaluation principal (tous les sujets)						
Crises indolores à 15 min, % (n/N) ^a	13,5 (67/495)	11,5 (46/400)	47,5 (48/101)	6,2 (5/81)	4,8 (19/394)	12,9 (41/319)
Rapport de cotes (95 % IC)	1,22 (0,42, 3,51)		9,19 (1,77, 47,80)		0,41 (0,13, 1,30)	
Valeur <i>P</i> ^b	0,71		< 0,01		0,13	
Critères d'évaluation secondaires (tous les sujets)						
Pourcentage d'attaques par sujets ayant répondu à 30 min, moyenne±ET ^a	42,7±37	27,6±33	57,5±40	25,5±37	36,6±34	28,5±31
nVNS vs placebo différence, moyenne±SE	15,1±7,0		32,0±15,0		8,1±8,0	
Valeur <i>P</i> ^c	0,05		0,07		0,34	
Modification du niveau de douleur à 15 min, ^a moyenne±SE	-1,3±0,2	-0,9±0.1	-1,7±0,4	-0,6±0.2	-1,2±0,2	-1,0±0,2
Nbre (cas observés)	36	31	11	8	25	23
Valeur <i>P</i> ^d	0,06		0,01		0,52	
Autres critères d'évaluation (tous les sujets)						
Sujets ayant atteint le statut de répondant à 30 minutes pour ≥ 50 % des crises traitées, Nbre (%) ^a	19 (39.6)	6 (13,6)	9 (64,3)	2 (15,4)	10 (29,4)	4 (12,9)
Valeur <i>P</i> ^e	0,01		0,01		0,11	
Sujets ayant atteint Statut des répondants à 15 minutes pour leur première crise traitée, Nbre (%) ^a	18 (37,5)	13 (29,5)	7 (50,0)	2 (15,4)	11 (32,4)	11 (55,0)
Valeur <i>P</i> ^f	0,35		0,06		0,79	

Abréviations : cCH, algie vasculaire de la face chronique ; IC, intervalle de confiance ; eCH, algie vasculaire de la face épisodique ; mITT, intention de traiter modifiée ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague ; ET, écart-type ; ET, erreur-type.

^aAucun médicament de secours n'a été utilisé à aucun moment après le début du traitement de la crise.

^bLes valeurs *P* proviennent du modèle d'équations d'estimation généralisées, qui a été ajusté pour le site pour la cohorte totale et les sous-groupes cCH mais non pour le site dans le sous-groupe eCH ; le rapport de cotes > 1 favorise nVNS.

^cLes valeurs *P* proviennent du test de Wilcoxon de la somme des classements stratifiés par site d'étude.

^dLes valeurs *P* ont été dérivées de tests *t* bilatéraux.

^eLes valeurs *P* ont été déterminées à partir du chi carré ou du test exact de Fisher, selon le cas.

^fLes valeurs *P* ont été dérivées du test Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par site.

Sécurité

gammaCore s'est révélé sûr et bien toléré dans cette étude. La majorité des effets indésirables étaient légers et transitoires et se sont produits pendant la période de traitement actif. Aucun des effets indésirables graves n'a été considéré comme étant lié au dispositif. Veuillez consulter le tableau 6 pour plus de détails.

Tableau 6. ACT2 Incidence des effets indésirables et des effets indésirables du dispositif (tous les sujets traités)

AEs et ADEs	Phase double aveugle		Phase en ouvert
	nVNS (n = 50)	Placebo (n = 52)	nVNS (n = 83)
Sujets avec EI ≥ 1, Nbre (%)	23 (46,0)	22 (42,3)	28 (33,7)
Sujets avec EIG ≥ 1, Nbre (%)	1 (2,0) ^a	1 (1,9) ^b	0
Sujets avec EIM ≥ 1, Nbre (%)	13 (26,0)	13 (25,0)	14 (16,9)
EIM ≥ 5 % chez les sujets de n'importe quel groupe de traitement, Nbre (en %)			
Aucun EIM n'a été observé chez ≥ 5 % des sujets de tous les groupes de traitement			

Abréviations : EIM, effet indésirable du médicament ; EI, événement indésirable ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague ; EIG, effet indésirable grave.

^aUn sujet du groupe gammaCore a signalé des douleurs abdominales et lombaires sévères. Ces événements n'ont pas été considérés comme liés au traitement et ont été résolus sans intervention.

^bUn sujet du groupe placebo a fait état d'une dépression et d'anxiété graves. L'enquêteur n'a pas considéré que ces événements étaient liés à au dispositif placebo. Le sujet été retiré de l'étude et l'EIG a été résolu.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Analyse sommaire des études ACT1 et ACT2

Afin de mieux définir l'avantage thérapeutique de gammaCore dans le traitement des algies vasculaires de la face, les résultats des deux études ont été examinés afin d'évaluer la réponse globale au critère d'évaluation principal de chaque étude. Veuillez consulter le tableau 7 pour plus de détails.

Tableau 7. ACT1 Point final primaire : Douleur légère ou aucune douleur après 15 minutes, pas de médicament de secours, première crise au cours d'une période aléatoire

	nVNS n/N (%)	95 % IC	Placebo n/N (%)	95 % Test	Valeur <i>P</i> (Chi carré ou de Fisher's Exact IC)
Population ACT1					
Total	16/60 (26,7)	16,1, 39,7	11/73 (15,1)	7,8, 25,4	0,10
CH épisodique	13/38 (34,2)	19,6, 51,4	5/47 (10,6)	3,6, 23,1	< 0,01
CH Chronique	3/22 (13,6)	2,9, 34,9	6/26 (23,1)	9,0, 43,7	0,48
Population ACT2					
Total	18/48 (37,5)	23,4, 51,6	13/44 (29,5)	15,7, 43,4	0,35
CH épisodique	7/14 (50,0)	21,1, 78,9	2/13 (15,4)	0, 37,2	0,06
CH Chronique	11/34 (32,4)	16,0, 48,7	11/31 (35,5)	17,9, 53,0	0,79

Abréviations : CH, algies vasculaires de la face ; IC, intervalle de confiance ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague.

Dans chacune des études, la nVNS a montré une amélioration significative (ACT1) et/ou cliniquement significative (ACT2) de la cohorte eCH qui n'a pas été observée chez la cohorte cCH pour le paramètre primaire de l'étude ACT1. Les résultats du groupe cCH ont eu une incidence négative sur les résultats de l'ensemble de la population étudiée, qui n'étaient pas significatifs.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Tableau 8. Point final primaire ACT2 : Nombre (%) de toutes les crises au cours d'une période aléatoire sans douleur après 15 minutes, sans médicament de secours

	nVNS		Placebo		Valeur <i>P</i>
	n/N ^a (%)	Modèle GEE % ajusté (95 % IC) ^b	n/N ^a (%)	Modèle GEE % ajusté (95 % IC) ^b	Modèle GEE ^b
Population ACT1					
Total	28/259 (10,8)	11,5 (7,0, 18,4)	26/319 (8,2)	8,4 (4,9, 14,0)	0,38
CH épisodique	24/158 (15,2)	15,4 (9,5, 24,1)	13/206 (6,3)	6,1 (3,0, 12,0)	0,03
CH chronique	4/101 (4,0)	5,3 (1,1, 22,5)	13/113 (11,5)	14,6 (6,1, 31,0)	0,25
Population ACT2					
Total	67/495 (13,5)	15,0 (9,0, 23,8)	46/400 (11,5)	8,7 (4,2, 16,9)	0,20
CH épisodique	48/101 (47,5)	35,2 (19,1, 55,5)	5/81 (6,2)	7,4 (1,6, 28,4)	0,04
CH chronique	19/394 (4,8)	7,4 (3,3, 15,9)	41/319 (12,9)	9,2 (4,3, 18,6)	0,69

Abréviations : CH, algies vasculaires de la face ; IC, intervalle de confiance ; GEE, équation d'estimation généralisée ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague.

^aNombre de réponses positives/nombre de crises.

^bDes modèles de régression à effets mixtes linéaires généralisés (SAS proc glimmix) ont été utilisés pour estimer la proportion de réponses réussies permettant une inférence à la fois spécifique au sujet et à la moyenne de la population dans les données non distribuées normalement. Les valeurs *P* de comparaison entre nVNS et le placebo sont issues de tests *F* résultants.

Dans les deux études, la nVNS a montré une amélioration significative et cliniquement significative par rapport au dispositif placebo dans la cohorte eCH, mais pas dans la cohorte cCH pour le paramètre primaire de l'ACT2. Les résultats du groupe cCH ont eu une incidence négative sur les résultats de l'ensemble de la population étudiée, qui n'étaient pas significatifs.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Étude clinique sur les céphalées migraineuses aiguës

Les données cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité de gammaCore pour le traitement aigu des céphalées migraineuses sont tirées d'un essai clinique prospectif, à double insu, avec placebo et randomisé (l'étude PRESTO).

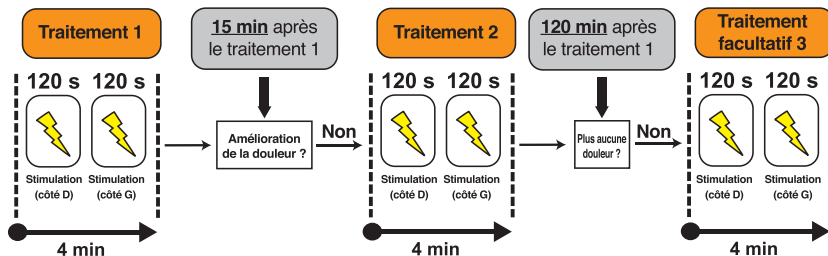
Résumé

Cet essai randomisé et contrôlé par placebo a démontré l'innocuité et l'efficacité de gammaCore dans le traitement aigu de la migraine épisodique avec ou sans aura. gammaCore s'est avéré sûr et bien toléré dans cette étude.

gammaCore pour le traitement aigu des céphalées migraineuses : L'étude PRESTO

Dans l'étude PRESTO, il a été demandé aux sujets de traiter leur migraine dans les 20 minutes suivant l'apparition de la douleur. Chaque traitement auto-administré consistait en des stimulations bilatérales de 2 minutes sur les côtés droit et gauche du cou. Si la douleur n'avait pas diminué 15 minutes après le traitement initial, on demandait aux sujets de répéter les stimulations bilatérales. Si la douleur ne disparaissait 2 heures après le traitement initial, une troisième série de stimulations bilatérales était autorisée (Figure 7).

Figure 7. Protocole de traitement PRESTO



Données démographiques

PRESTO a recruté un total de 243 patients souffrant de migraine. Les données démographiques générales sont présentées au tableau 9.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Données démographiques

PRESTO a recruté un total de 243 patients souffrant de migraine. Les données démographiques générales sont présentées au tableau 9. **Tableau 9. Données démographiques de PRESTO et caractéristiques des sujets/crises (population ITT)**

Caractéristiques	Par groupe de traitement (N = 243)	
	nVNS (n = 120)	Placebo (n = 123)
À l'entrée dans l'étude		
Âge (années), moyenne±ET	38,8 ± 11,0	39,6 ± 11,8
Âge d'apparition de la migraine (années), moyenne ± ET	29,4 ± 11,2	28,5 ± 11,5
Femmes, Nbre (%)	95 (79,2)	91 (74,0)
Ethnicité, Nbre. (%)		
Asiatique	0	0
Noire	0	0
Caucasienne	120 (100)	123 (100)
Autre	0	0
Type de migraine, nbre (%)		
Migraine avec aura	8 (6,7)	9 (7,3)
Migraine sans aura	112 (93,3)	114 (92,7)
Crises au cours des 4 dernières semaines (Nbre), moyenne±ET	5,4 ± 1,7	5,3 ± 1,7
Nombre de jours de migraines au cours des 4 dernières semaines (nbre), moyenne ± ET	6,3 ± 2,3	6,2 ± 2,1
Nombre de crises par mois au cours des 6 derniers mois (nbre), moyenne ± ET	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,5
Consommation mensuelle de médicaments contre la migraine aiguë (d), moyenne ± ET	5,6 ± 1,7	5,3 ± 1,7
Consommation de médicaments préventifs, nbre (%)	42 (35,0)	35 (28,5)
Au début de la crise ^a		
Gravité de la crise migraineuse (première crise traitée), nbre (%) ^b		
Légère	40 (33,6)	46 (38,7)
Modérée	51 (42,9)	55 (46,2)
Sévère	28 (23,5)	18 (15,1)
Gravité des crises de migraine (toutes les crises traitées), nbre (%) ^b		
Légère	113 (31,5)	105 (31,9)
Modérée	156 (43,5)	166 (50,5)
Sévère	90 (25,1)	58 (17,6)

Abréviations : ITT, intention de traiter ; nVNS, stimulation non invasive du nerf vague ; ET, écart-type.
^a Les sujets qui n'ont pas signalé de gravité au début de la crise sont exclus de cette analyse.
^b Première crise traitée : nVNS, n = 119 ; placebo, n = 119 ; toutes les crises traitées : nVNS, n = 359 ; placebo, n = 329.

15864000-00125 FR Rev 1

Effacité

Point final principal

La proportion de participants soulagés de leur douleur lors de la première crise migraineuse traitée s'est approchée de la signification statistique après 120 minutes, sans l'atteindre (nVNS, 30,4 % ; placebo, 19,7 % ; $P = 0,067$; paramètre primaire ; analyse de régression logistique) ; cependant, une tendance constante a été observée, la signification étant atteinte après 30 minutes (nVNS, 12,7 % ; placebo, 4,2 % ; $P = 0,012$) et 60 minutes (nVNS, 21 % ; placebo, 10 % ; $P = 0,023$). Un test à mesures répétées a examiné l'incohérence entre le résultat de 120 minutes et les résultats de 30 et 60 minutes et a révélé que la nVNS était supérieure au placebo pendant 120 minutes (rapport de cotes : 2,3 ; IC à 95 % : 1,2, 4,4 ; $P = 0,012$). Veuillez consulter le tableau 10 pour plus de détails.

Principaux points finaux supplémentaires

Les résultats des critères d'évaluation secondaires ont démontré les avantages cliniques significatifs de gammaCore. Le changement moyen en pourcentage du score de douleur entre le début de l'étude et 120 minutes pour toutes les crises en double aveugle était de -34,8 % dans le groupe nVNS et de -5,4 % dans le groupe placebo ($P = 0,004$). Les taux de réponse pour une douleur légère ou nulle à 120 minutes étaient significativement plus élevés avec le VNSn (40,8 %) qu'avec le placebo (27,6 %) pour la première crise migraineuse traitée ($P = 0,030$). Le pourcentage de patients ayant atteint un score de douleur léger ou nul à 120 minutes pour au moins 50 % de leurs crises traitées pendant la période à double insu était significativement supérieur avec le VNSn (47,6 %) qu'avec le placebo (32,3 %) ($P = 0,026$). La signification statistique en faveur de gammaCore a également été atteinte pour ≥ 50 % de taux de réponse sans douleur pour toutes les crises traitées (nVNS, 32,4 % ; placebo, 18,2 % ; $P = 0,020$). Veuillez consulter le Tableau 10 pour des détails complets.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Tableau 10. Principaux paramètres d'efficacité de PRESTO (période en double aveugle ; population ITT ; N = 243)

	30 min		60 min		120 min	
	gammaCore	placebo	gammaCore	placebo	gammaCore	placebo
Critère d'évaluation principal (sans douleur) - régression logistique ^a						
%	12,7	4,2	21,0	10,0	30,4	19,7
95 % IC	7,2, 21,6	1,7, 9,6	14,1, 30,1	5,6, 17,4	22,2, 39,9	13,0, 28,6
Valeur <i>P</i>	0,012		0,023		0,067	
30, 60 et 120 minutes - mesures répétées ^{a,b}						
rapport de cotes	-		-		2,3	
95 % IC	-		-		1,2, 4,4	
Valeur <i>P</i>	-		-		0,012	
Critère d'évaluation secondaire (douleur légère ou nulle) ^c						
%	26,7	18,7	35,8	24,4	40,8	27,6
95% IC	19,0, 35,5	12,2, 26,7	27,3, 45,1	17,1, 33,0	32,0, 50,2	20,0, 36,4
Valeur <i>P</i>	0,138		0,052		0,030	
Variation moyenne en pourcentage de l'intensité de la douleur ^{b,d}						
%	-18,1	-5,2	-25,4	-7,7	-34,8	-5,4
95 % IC	-28,0, -8,3	-14,8, 4,3	-36,7, -14,1	-19,5, 4,0	-45,9, -23,7	-21,7, 11,0
Valeur <i>P</i>	0,064		0,033		0,004	
≥ 50 % du taux de répondants ne présentant aucune douleur ^{b,c,e}						
%	-	-	-	-	32,4	18,2
95 % IC	-	-	-	-	23,6, 42,2	11,2, 27,2
Valeur <i>P</i>	-		-		0,020	
≥ 50 % du taux de répondants dans la catégorie (douleur légère/aucune douleur) ^{c,e}						
%	-	-	-	-	47,6	32,3
95% IC	-	-	-	-	37,8, 57,6	23,3, 42,5
Valeur <i>P</i>	-		-		0,026	

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; ITT, intention de traiter.

^aAucun médicament de secours n'a été utilisé pendant 120 minutes après la fin du traitement pour la première crise migraineuse traitée ; l'analyse des mesures répétées a utilisé des modèles de régression linéaire linéaire généralisée à effets mixtes, tous deux ajustés en fonction du score de douleur de base des participants, de l'utilisation de traitements préventifs et de la présence ou non d'une aura.

^bAnalyse post-hoc.

^cAucun médicament de secours n'est utilisé pendant 120 minutes après la fin du traitement pour la première crise migraineuse traitée. Les patients présentant une douleur légère au début de l'étude et pendant 30/60/120 minutes n'ont pas été considérés comme des répondants ; les valeurs *P* ont été calculées à partir du test du chi carré ou du test exact de Fisher, selon le cas.

^dLes valeurs *P* ont été dérivées de deux tests d'échantillonnage.

^ePour les patients ayant reçu ≥ 2 traitements contre les crises de migraine.

Sécurité

gammaCore s'est révélé sûr et bien toléré dans l'étude PRESTO. La majorité des effets indésirables étaient légers et transitoires et se sont produits pendant la période de traitement actif. Aucun des effets indésirables graves n'a été considéré comme étant lié au dispositif. Veuillez consulter le tableau 11 pour plus de détails.

Tableau 11. PRESTO Incidence des événements indésirables et des effets indésirables du dispositif (population de patients traités avec PRESTO)

EI and EIM		gammaCore	placebo
		n = 122	n = 126
Patients avec EI ≥ 1	Nbre (%)	22 (18,0)	23 (18,3)
Patients avec EI sérieux ≥ 1		0	0
Patients avec EIM ≥ 1		7 (5,7)	10 (7,9)
Patients avec EI ≥ 1 ayant entraîné l'arrêt du traitement		0	2 (1,59)
EI survenant chez ≥ 2 % des patients de n'importe quel groupe de traitement		n = 122	n = 126
troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Inconfort au site d'application	Nbre (%)	3 (2,5)	1 (0,8)
Érythème au site d'application		0	3 (2,4)
Douleur au site d'application		0	3 (2,4)
infections et infestations			
Grippe	Nbre (%)	0	3 (2,4)
Nasopharyngite		2 (1,6)	3 (2,4)
affections du système nerveux			
Étourdissements	Nbre (%)	0	3 (2,4)

Abréviations : EIM, effet indésirable de l'instrument ; EI, événement indésirable.
Les données portent sur le nombre (%) de sujets.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Traitement préventif des algies vasculaires de la face 76 Étude clinique

Données cliniques démontrant l'innocuité et l'efficacité de gammaCore pour le traitement préventif des algies vasculaires de la face sont présentées à partir d'une étude clinique prospective, ouverte, contrôlée et randomisée.(étude PREVA).

Résumé

Cet essai randomisé et contrôlé a démontré l'innocuité et l'efficacité de gammaCore dans le traitement préventif des algies vasculaires de la face. gammaCore s'est avéré sûr et bien toléré dans cette étude.

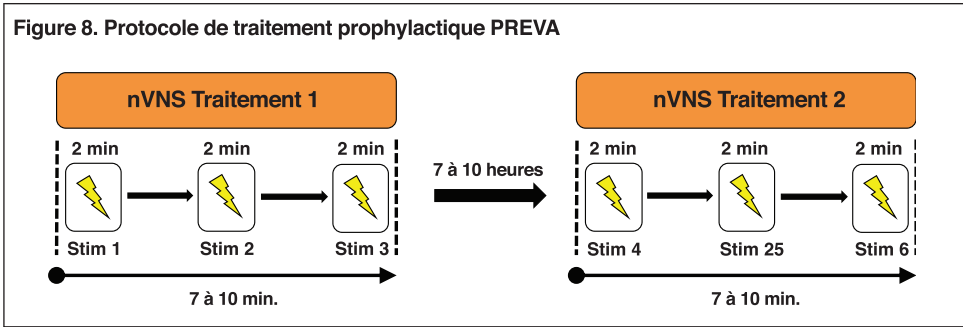
gammaCore pour le traitement préventif des algies vasculaires de la face : L'étude PREVA

Traitement préventif des algies vasculaires de la face

D'après l'essai clinique mené avec gammaCore pour le traitement préventif des algies vasculaires de la face, et sauf indication contraire d'une HCP, chaque traitement auto-administré devrait consister en trois stimulations de 2 minutes, de chaque côté du cou, comme suit : Premier traitement quotidien - dans l'heure qui suit le réveil ; deuxième traitement quotidien - au moins 7 à 10 heures après le premier traitement quotidien (Figure 7).

Les stimulations peuvent être appliquées d'un côté comme de l'autre du cou.

Figure 8. Protocole de traitement prophylactique PREVA



Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Données démographiques

PREVA a recruté un total de 114 patients souffrant d'algies vasculaires de la face. Les données démographiques générales sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12. Caractéristiques démographiques et de référence (population ITT)

Caractéristiques	gammaCore + traitement recommandé (n = 48)	traitement recommandé seul (n = 49)
Âge, y, moyenne (ET)	45,4 (11,0)	42,3 (11,0)
Sexe, nombre (%)		
Masculin	34 (71)	33 (67)
Temps écoulé depuis l'apparition d'un trouble CH chronique, y, moyenne (ET) ^a	4,7 (3,9)	5,0 (3,7)
Durée de la crise CH, min, moyenne (ET)		
Avec des médicaments pharmacologiques aigus/oxygène ^b	27,4 (19,8)	29,3 (29,9)
Sans médicaments pharmacologiques aigus/oxygène ^c	95,2 (57,7)	103,3 (66,8)
Nombre de crises CH dans les 4 semaines précédant l'inscription, moyenne (ET) ^c	67,3 (43,6)	73,9 (115,8)
Utilisation de médicaments prophylactiques pour CH, nombre (%)		
Vérapamil/chlorhydrate de vérapamil	25 (52)	26 (53)
Lithium/carbonate de lithium	6 (13)	9 (18)
Topiramate	7 (15)	7 (14)
Corticoïdes	2 (4)	2 (4)
Utilisation de médicaments pharmacologiques/oxygène pour la z aiguë de CH, n (%)		
Médicaments pharmacologiques	43 (90)	44 (90)
Oxygène	32 (67)	34 (69)

Abréviations : CH, algie vasculaire de la face ; ET, écart-type ; SoC, traitement recommandé ; ITT, intention de traiter

^aDonnées manquantes pour 2 sujets du groupe témoin.

^bDonnées manquantes pour 1 sujet du groupe témoin.

^cDonnées manquantes pour un sujet du groupe gammaCore + traitement recommandé.

Effacité

Point final principal

Dans la population ITT (traitement recommandé plus nVNS, n = 45 ; témoin, n = 48), les sujets recevant le traitement recommandé plus nVNS pendant la phase randomisée présentaient une réduction plus importante du nombre de crises par semaine que ceux recevant le témoin (-5,9 ; SE, 1,2), soit un gain thérapeutique moyen de 3,9 crises par semaine (IC à 95 % : 0,5, 7,2 ; P = 0,02). Dans le modèle ajusté au site, le gain thérapeutique moyen était de 4,2 crises de céphalées de moins par semaine (IC 95 % : 0,8, 7,5 ; P = 0,02). Veuillez consulter le tableau 13 pour plus de détails.

Principaux points finaux supplémentaires

Taux de réponse ≥ 50 %

Parmi les sujets de la population ITT, un taux de réponse ≥ 50 % significativement plus élevé pendant la phase randomisée a été observé chez le groupe traitement recommandé plus nVNS (40 % [18/45]) comparé au groupe témoin (8,3 % [4/48]) (P < 0,001). Veuillez consulter le tableau 13 pour plus de détails.

Utilisation de médicaments anti-douleurs

Nombre de fois où des médicaments anti-douleurs ont été mesurés dans la population mITT (patients qui avaient des observations mesurables pour ce paramètre d'évaluation) au cours des deux dernières semaines de chaque phase de l'étude. Au cours de la phase randomisée, une diminution de 57 % de la fréquence de l'utilisation de médicaments anti-douleurs a été observée dans le groupe SoC plus nVNS ($\Delta = -15,0$ [IC 95 % : -22,8, -7,2] ; P < 0,001). Par contre, les sujets assignés au groupe témoin n'ont pas connu de réduction substantielle de la consommation de médicaments anti-douleurs ($\Delta = -2,0$ [IC 95 % : -9,4, 5,4] ; P = 0,59). Les changements dans l'utilisation de médicaments anti-douleurs chez les sujets assignés au traitement recommandé plus nVNS étaient en baisse de > 60 % dans l'utilisation du sumatriptan sous-cutané ($\Delta = -4,4$ [IC 95 % : -7,6, -1,2] ; P = 0,007) ainsi qu'une diminution significative de l'oxygène inhalé ($\Delta = -10,8$ [IC 95 % : -19,4, -2,2] ; P = 0,02). Veuillez consulter le tableau 13 pour plus de détails.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Tableau 13. Principaux critères d'évaluation de l'efficacité du PREVA (période en double aveugle ; 139 personnes en ITT ; N = 93)

	gammaCore + traitement recommandé	Traitement recommandé seul
Critère d'évaluation principal (population ITT ^a)	(n = 45)	(n = 48)
Changement dans le nombre de crises par semaine (moyenne ± SE)	-5,9 ± 1,2	-2,1 ± 1,2
Gain thérapeutique moyen (diminution du nombre de crises par semaine)		
Non ajusté	3,9	
95 % IC	0,5, 7,2	
Valeur <i>P</i> (gammaCore + traitement recommandé vs traitement recommandé seul)	0,02	
Ajusté (par site)	4,2	
95 % IC	0,8, 7,5	
Valeur <i>P</i> (gammaCore + traitement recommandé vs traitement recommandé seul)	0,02	
≥ 50 % taux de réponse (population ITT^a)	n = 45	n = 48
Les patients avec une réduction ≥ 50 % par semaine	40,0	8,3
Gain thérapeutique (%)	31,7	
Valeur <i>P</i> (gammaCore + traitement recommandé vs traitement recommandé seul)	< 0,001	
Consommation de médicaments anti-douleurs (population de mITT^b)	n = 32	n = 42
Changement dans l'utilisation des médicaments ^c	-15,0	- 2,0
95 % IC	-22,8, -7,2	- 9,4, 5,4
Valeur <i>P</i> (base de référence vs phase randomisée)	< 0,001	0,59
Changement dans l'utilisation du sumatriptan par voie sous-cutanée ^c	-4 ,4	0,7
95 % IC	- 7,6, - 1,2	-
Valeur <i>P</i> (base de référence vs phase randomisée)	0,007	-
Changement dans l'utilisation de l'oxygène inhalé ^c	- 10,8	- 1,8
95 % IC	- 19,4, - 2,2	-
Valeur <i>P</i> (base de référence vs phase randomisée)	0,02	-

Abréviations : CH, algie vasculaire de la face ; IC, intervalle de confiance ; ITT, intention de traiter ; mITT, intention de traiter modifiée ; SC, sous-cutanée ; SE, erreur type ; SoC, traitement recommandé

^aPatients dont l'efficacité ≥ 1 a été consignée dans le journal des céphalées après randomisation.

^bLes patients présentant des observations mesurables pour ce paramètre d'évaluation.

^cDes deux dernières semaines de la phase de référence aux deux dernières semaines de la phase randomisée.

Sécurité

gammaCore s'est révélé sûr et bien toléré dans cette étude PREVA. La majorité des effets indésirables étaient légers et transitoires et se sont produits pendant la période de traitement actif. Aucun des effets indésirables graves n'a été considéré comme étant lié au dispositif. Veuillez consulter le tableau 14 pour plus de détails.

Tableau 14. Incidence d'événements indésirables et d'effets indésirables liés aux instruments médicaux (population de patients traités par PREVA)

Incidence des EI	gammaCore + traitement recommandé (n = 48)	Traitement recommandé seul (n = 49)
Participants ayant EI ≥ 1, nbre (%)	25 (52)	24 (49)
Participants avec EI ≥ 1 entraînant l'abandon du programme, nbre (%)	3 (6) ^a	4 (8) ^b
Participants ayant signalé des EI graves ^c , nbre (%)	2 (4)	2 (4)
Participants avec AE ≥ 1 lié au dispositif, nbre (%)	13 (27) ^d	7 (14) ^e
Participants avec EI ≥ 5 lié au dispositif, nbre (%)		
Affections du système nerveux		
Crise CH	1 (2) ^f	5 (10) ^f
Vertiges	3 (6) ^f	3 (6)
Céphalées	4 (8)	1 (2)
Infections et infestations		
Nasopharyngite	1 (2)	4 (8)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	3 (6) ^f	1 (2)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Douleurs cervicales	3 (6)	0

Abréviations : EI, événement indésirable ; CH, algies vasculaires de la face ; SoC, traitement recommandé
^aSensation de chaleur, malaise, hématome après une intervention chirurgicale prévue et humeur dépressive.
^bInclut les douleurs thoraciques, la fatigue, l'humeur dépressive et l'EC.
^cUne cholécystite et un hématome après une intervention chirurgicale prévue ont été signalés chez deux participants du groupe gammaCore + SoC ; une infection par le virus de l'herpès génital simplex et une exacerbation de la CH ont été signalées chez deux participants du groupe témoin.
^dComprend l'humeur dépressive, les malaises, les douleurs oropharyngées, la CH, la paresthésie, les contractions musculaires, les spasmes musculaires, les sensations de chaleur, les bouffées de chaleur, l'acné, les douleurs, les serremments de gorge, les étourdissements, l'hyperhidrose, le mal de dents, la perte d'appétit et l'irritation cutanée.
^eComprend l'érythème, l'œdème facial, l'œdème cardiaque, les douleurs thoraciques, la fatigue, l'humeur dépressive, le prurit, la raideur musculo-squelettique et la parosmie, tous s'étant produits pendant la phase de prolongation.
^fInclut les EI ≥ 1 déterminés comme étant liés au traitement par l'évaluation de la causalité.

23. CLASSIFICATION ÉLECTRIQUE

- ❖ Classification électrique (gammaCore)
 - UL 60601-1 Classe III ; EN 60601-1 Équipement à alimentation interne.
 - Pièce appliquée de type BF
 - IP22 Protection contre les corps étrangers solides de diamètre $\geq 12,5$ mm et contre les gouttes d'eau tombant verticalement lorsque le boîtier est incliné jusqu'à 15°
 - Le produit contient un émetteur RF Bluetooth : Gamme de fréquences de 2,379 à 2,496 GHz, modulation MDPG, puissance maxi 1mW
- ❖ Classification électrique (Chargeur)
 - IEC 60601-1 Classe III
 - Partie accessible
 - IP22 Protection contre les corps étrangers solides de diamètre $\geq 12,5$ mm et contre les gouttes d'eau tombant verticalement lorsque le boîtier est incliné jusqu'à 15°

24. Informations sur la compatibilité électromagnétique

Guide et Déclaration du Fabricant – Émissions électromagnétiques		
Le dispositif gammaCore est destiné à être utilisé dans les environnements électromagnétiques indiqués ci-dessous. Le client ou l'utilisateur de gammaCore doit s'assurer qu'il est utilisé dans un environnement de ce type.		
Essai d'émissions	Conformité	Environnement électromagnétique - Guide
Émissions RF CISPR 11	Groupe 2	Afin de remplir la fonction pour laquelle il est conçu, le dispositif gammaCore doit émettre de l'énergie électromagnétique. Les équipements électroniques se situant à proximité peuvent être affectés. Le dispositif gammaCore peut être utilisé dans tous les établissements, y compris les établissements domestiques et ceux directement raccordés au réseau public d'alimentation électrique à basse tension qui alimente en électricité les bâtiments utilisés à des fins domestiques.
Émissions RF CISPR 11	Classe B	
Rayonnements harmoniques CEI 61000-3-2	Classe A	
Émissions dues aux fluctuations de tension/au papillotement CEI 61000-3-3	Conforme	

Distances de séparation recommandées entre les appareils portatifs et les équipements de communication RF portables et mobiles et gammaCore

Le client ou l'utilisateur de gammaCore peut aider à prévenir les interférences électromagnétiques en maintenant une distance minimale entre les équipements de communication RF portables et mobiles (émetteurs) et gammaCore, comme recommandé ci-dessous, en fonction de la puissance de sortie maximale des équipements de communication.


Puissance nominale de sortie maximale de l'émetteur W	Distance de séparation en fonction de la fréquence de l'émetteur (m)		
	150 kHz à 80 MHz $d = 0,35 \sqrt{P}$	80 MHz à 800 MHz $d = 0,35 \sqrt{P}$	800 MHz à 2,6 GHz $d = 0,70 \sqrt{P}$
0,01	0,04	0,04	0,07
0,1	0,11	0,11	0,22
1	0,35	0,35	0,70
10	1,1	1,1	2,2
100	3,5	3,5	7,0

Pour les émetteurs avec une puissance nominale de sortie maximale ne figurant pas dans le tableau ci-dessus, la distance de séparation recommandée d, en mètres (m), peut être déterminée à l'aide de l'équation applicable à la fréquence de l'émetteur, où P correspond à la puissance nominale de sortie maximale de l'émetteur en watts (W) indiquée par le fabricant de l'émetteur.

NOTE 1 : À 80 MHz et 800 MHz, la distance de séparation pour la plage de fréquences supérieure s'applique.

NOTE 2 : Il est possible que ces directives ne s'appliquent pas à toutes les situations. La propagation électromagnétique dépend de l'absorption et de la réflexion des structures, des objets et des personnes.

Remarque : Le reste de cette page a été intentionnellement laissé vierge.

Guide et Déclaration du Fabricant - Immunité électromagnétique			
Le dispositif gammaCore est destiné à être utilisé dans les environnements électromagnétiques indiqués ci-dessous. Le client ou l'utilisateur de gammaCore doit s'assurer qu'il est utilisé dans un environnement de ce type.			
Test d'immunité	Niveau d'essai CEI 60601	Niveau de conformité	Environnement électromagnétique - Guide
			<p>Les équipements de communication portables et mobiles RF ne doivent pas être utilisés à proximité des composants du dispositif gammaCore à une distance inférieure à la distance recommandée calculée sur la base de l'équation applicable à la fréquence de l'émetteur.</p> <p>Distance de séparation recommandée</p>
RF émises par conduction CEI 61000-4-6	6 Vrms 150 kHz à 80 MHz	6 Vrms	$d = 0,58 \sqrt{P}$
RF émises par rayonnement CEI 61000-4-3	10 V/m 80 MHz à 2,6 GHz	10 V/m	<p>$d = 1,2\sqrt{P}$ de 80 MHz à 800 MHz</p> <p>$d = 2,3 \sqrt{P}$ de 800 MHz à 2,5 GHz</p> <p>où P correspond à la puissance nominale de sortie maximale de l'émetteur en watts (W) indiquée par le fabricant de l'émetteur et d correspond à la distance de séparation recommandée en mètres (m).</p> <p>L'intensité des champs d'émetteurs RF fixes, telle que déterminée par une étude électromagnétique du site,^a doit être inférieure au niveau de conformité pour chaque plage de fréquences.^b</p> <p>Des interférences peuvent se produire à proximité d'équipements portant le symbole suivant :</p> 
<p>NOTE 1 : À 80 MHz et 800 MHz, la distance de séparation pour la plage de fréquences supérieure s'applique.</p> <p>NOTE 2 : Il est possible que ces directives ne s'appliquent pas à toutes les situations. La propagation électromagnétique dépend de l'absorption et de la réflexion des structures, des objets, des personnes et des animaux.</p>			

^aL'intensité des champs d'émetteurs fixes, tels que des stations de base pour radiotéléphones (cellulaires/sans-fil) et des radios mobiles, radios amateurs, radios AM et FM et la télévision ne peut pas être prédite théoriquement avec précision. Pour évaluer l'environnement électromagnétique dû aux émetteurs RF fixes, une étude électromagnétique du site doit être envisagée. Si l'intensité du champ mesurée à l'endroit où le dispositif gammaCore est utilisé dépasse le niveau de conformité RF applicable figurant ci-dessus, il faudra s'assurer du bon fonctionnement du dispositif gammaCore dans un tel environnement. En cas d'anomalie, des mesures supplémentaires devront peut-être être prises, par exemple, un changement de position ou d'endroit pour le dispositif gammaCore.

^bSur la plage de fréquences de 150 kHz à 80 MHz, l'intensité des champs doit être inférieure à 3 V/m.

Guide et Déclaration du Fabricant - Immunité électromagnétique

Le dispositif gammaCore est destiné à être utilisé dans les environnements électromagnétiques indiqués ci-dessous. Le client ou l'utilisateur du dispositif gammaCore doit s'assurer qu'il est utilisé dans un environnement de ce type.

Test d'immunité	Niveau d'essai CEI 60601	Niveau de conformité	Environnement électromagnétique - Guide
Décharge électrostatique (DES) CEI 61000-4-2	Contact ± 8 kV Air ± 15 kV	Contact ± 8 kV Air ± 15 kV	Les sols devraient être en bois, en ciment ou carrelés. Si le revêtement des sols est synthétique, l'humidité relative doit être d'au moins 30 %.
Transitoires électriques rapides/ en salve CEI 61000-4-4	± 2 kV pour les lignes d'alimentation ± 1 kV pour les lignes d'entrée/de sortie	± 2 kV pour CA secteur ± 1 kV autres	La qualité de l'alimentation secteur doit être celle d'un environnement commercial ou et/ou hospitalier typique.
Surtension CEI 61000-4-5	± 1 kV pour les lignes d'alimentation ± 2 kV ligne(s) de mise à la terre	± 1 kV pour les lignes d'alimentation ± 2 kV ligne(s) de mise à la terre	La qualité de l'alimentation secteur doit être celle d'un environnement commercial ou et/ou hospitalier typique.
Baisses de tension, brèves coupures de courant, variations de courant et variations de tension sur les lignes d'alimentation CEI 61000-4-11	$< 5\% U_T$ ($> 95\%$ de baisse en U_T) pour 0,5 cycle $40\% U_T$ (60% de baisse en U_T) pour 5 cycles $70\% U_T$ (30% de baisse en U_T) pour 25 cycles $< 5\% U_T$ (95% de baisse en U_T) pour 5 sec	$< 5\% U_T$ ($> 95\%$ de baisse en U_T) pour 0,5 cycle $40\% U_T$ (60% de baisse en U_T) pour 5 cycles $70\% U_T$ (30% de baisse en U_T) pour 25 cycles $< 5\% U_T$ (95% de baisse en U_T) pour 5 sec	La qualité de l'alimentation secteur doit être celle d'un environnement commercial et/ou hospitalier typique. Si l'utilisateur de l'appareil a besoin d'un fonctionnement continu pendant les coupures de courant, il est recommandé que l'appareil soit alimenté par une alimentation sans coupure ou par une batterie.
Fréquence d'alimentation (50/60 Hz) champ magnétique CEI 61000-4-8	30 A/m	30 A/m	Les champs magnétiques de la fréquence d'alimentation devraient se situer au même niveau que ceux d'un environnement commercial ou hospitalier standard.

NOTE U_T correspond à la tension secteur CA avant l'application du niveau d'essai.

25. COORDONNÉES DE CONTACT

Service clientèle

Adresse électronique :
gammaCorePatientenservice@electrocore.com

electroCore, Inc.
150 Allen Road, Suite 201
Basking Ridge, NJ 07920
États-Unis

Téléphone : +49 (0) 800 80 44 202



Fabricant

Adresse électronique :
CustomerService@electroCore.com

electroCore, Inc.
150 Allen Road, Suite 201
Basking Ridge, NJ 07920
États-Unis

Téléphone : 1 (888) 903-CORE (2673)

Les réclamations concernant le produit et/ou des questions connexes peuvent être soumises directement à electroCore, LLC :

Téléphone : +1 (973) 355-6708

Courriel : complaints@electrocore.com

©2018 electroCore, LLC. Tous droits réservés. electroCore, le logo electroCore, gammaCore, gammaCore Sapphire, le logo gammaCore Sapphire et gammaCore Refill Card sont des marques commerciales appartenant à electroCore, LLC.

Pour plus d'informations sur les brevets, veuillez consulter le site electroCore.com.

Les logiciels ou micrologiciels electroCore, ou toute mise à jour ou version ultérieure de ceux-ci, inclus ou fournis pour l'utilisation avec tout produit electroCore sont fournis sous réserve d'une licence non exclusive révocable uniquement pour une utilisation avec un tel produit electroCore afin d'exploiter ce produit pour son utilisation prévue, et non pour toute autre utilisation, et ne peuvent être copiés, modifiés, supprimés, décompilés ou utilisés pour toute autre raison. Toute tentative d'accès, de copie, de suppression, de modification, de reprogrammation, de décompilation ou d'utilisation d'un logiciel sous licence dans le cadre de la présente licence, d'une manière incompatible avec cette licence, autorise electroCore à résilier la licence.

Responsabilité limitée du Service clientèle :

Le dispositif gammaCore est garanti contre tout défaut matériel, de fonctionnement et de main-d'œuvre pour au moins : (1) un an ; ou (2) jusqu'à la date d'expiration du produit, qu'elle expire en raison de l'achèvement de tous les traitements ou en raison du délai fixé pour le produit. electroCore ne sera pas responsable, expressément ou implicitement, de tout dommage qui pourrait survenir ou être causé, soit par le client ou par un des utilisateurs du produit, en raison : (a) d'une mauvaise utilisation, une mauvaise manipulation et/ou une utilisation incorrecte ; (b) des réparations ou des modifications effectuées autrement que par electroCore ou par un atelier de réparation agréé par electroCore ; (c) d'une utilisation de l'appareil d'une manière autre que celle à laquelle il est destiné ; ou (d) de tout dommage spécial, indirect et/ou consécutif de toute nature et quelle que soit sa cause découlant de la vente ou de l'utilisation du produit.

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK