



LivaNova
Epilepsy



VNS Therapy™

UM TRATAMENTO À FRENTE

Mudando a vida de pacientes com EFR
por mais de 25 anos



Epilepsia
Farmacorresistente

Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Otimizando os
resultados do
tratamento

Eficácia da
Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Segurança e
Tolerância

Dispositivos de
Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Terapia
Comprovada

Informações
de Segurança

Epilepsia farmacorresistente (EFR)

Uma doença complexa que requer uma abordagem diferente

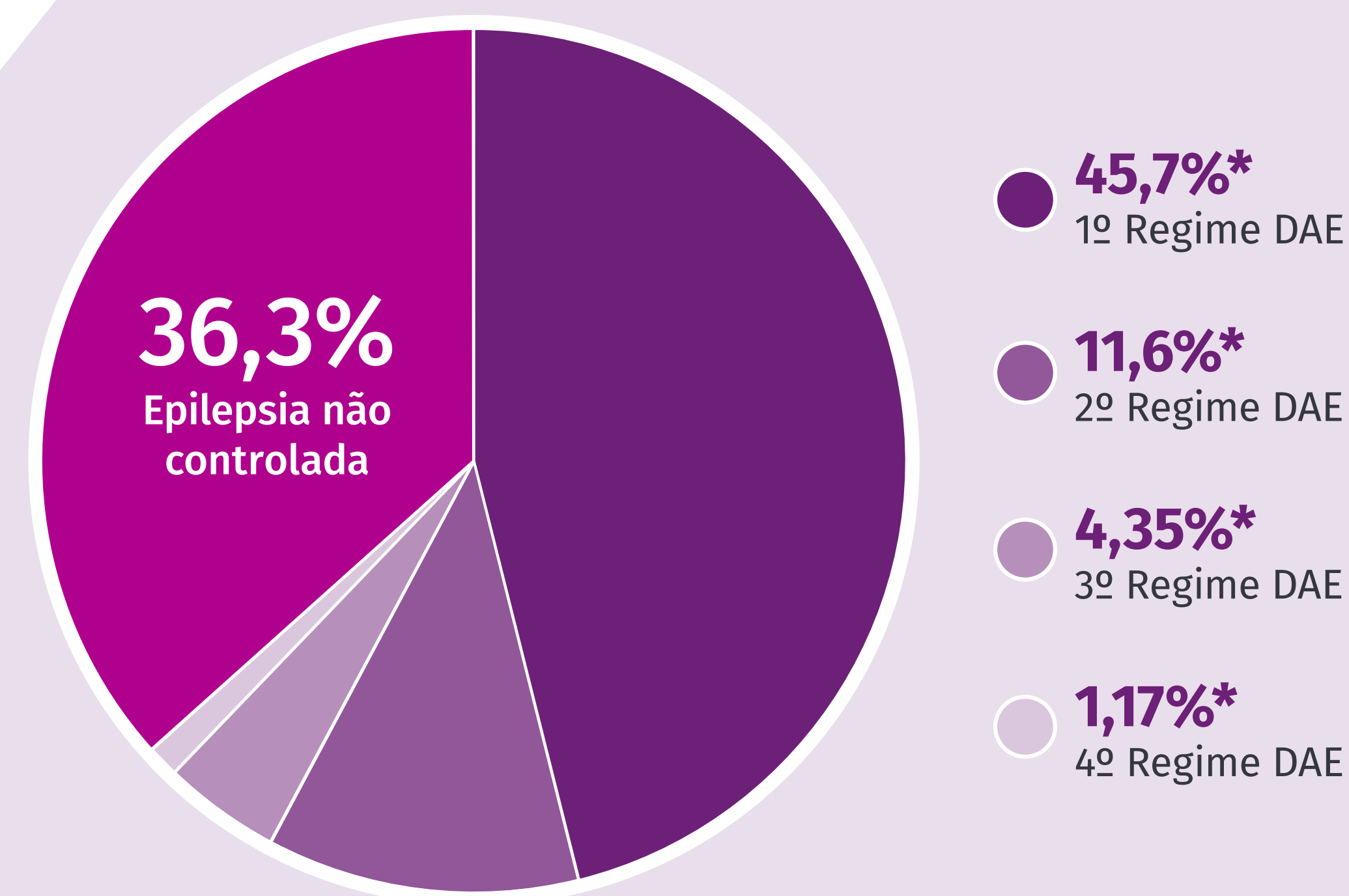
Define-se EFR como a falha no teste com dois medicamentos anticonvulsivo (DAEs) adequadamente escolhidos e tolerados (em monoterapia ou em combinação) para atingir uma situação sustentada livre de crise.¹

Somente a medicação não é a resposta para 1/3 das pessoas com crises.²



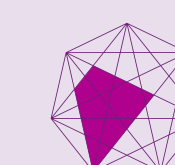
Se dois DAEs não controlarem as crises, a maioria dos pacientes não ficará livre de crise com um 3º medicamento anticonvulsivo.²⁻⁴

Apesar dos avanços recentes nos DAEs com novos mecanismos de ação, o índice livre de crises permanece “praticamente inalterado”.³



*% da Coorte Total do Estudo (n= 1795)

Adaptado de Chen 2018³



LivaNova
Epilepsy



VNS Therapy™

A epilepsia não controlada não se trata apenas de crises



A morte súbita inesperada na epilepsia (**SUDEP**) é a principal causa de morte em pacientes com EFR.¹



Pessoas com EFR apresentam até **10x mais chance de morte prematura**.¹



A **taxa de suicídios é 22% maior** em pessoas com epilepsia em comparação à população geral², com até **62%** dos pacientes com EFR apresentando **sintomas depressivos**.³



A epilepsia possui um efeito significativo na função **cognitiva em crianças**.⁴



Quase **1 em 10** pacientes adultos com epilepsia **morreu** de causas externas como **acidentes de trânsito, afogamento ou traumatismo**.⁵

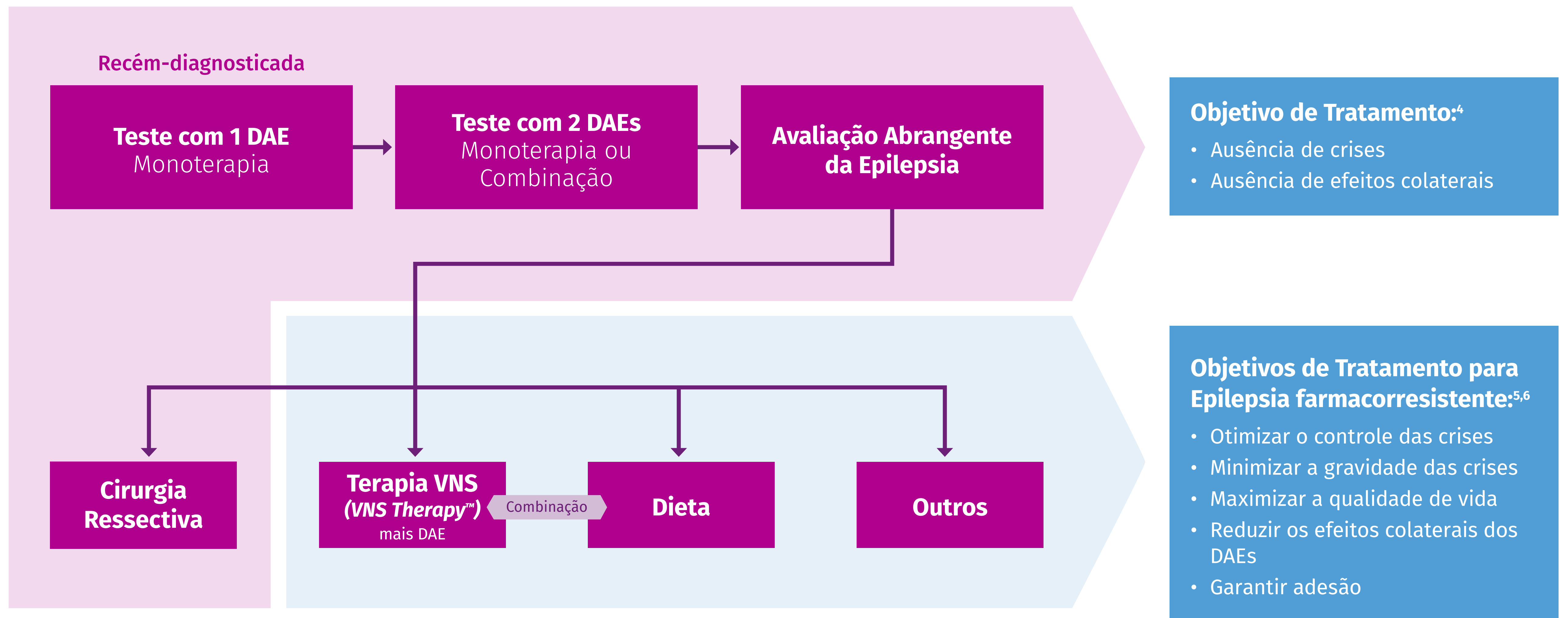


“O controle das crises em crianças é essencial pois melhora a qualidade de vida, a função cognitiva e facilita o progresso do desenvolvimento.”

Soleman et al 2018⁷



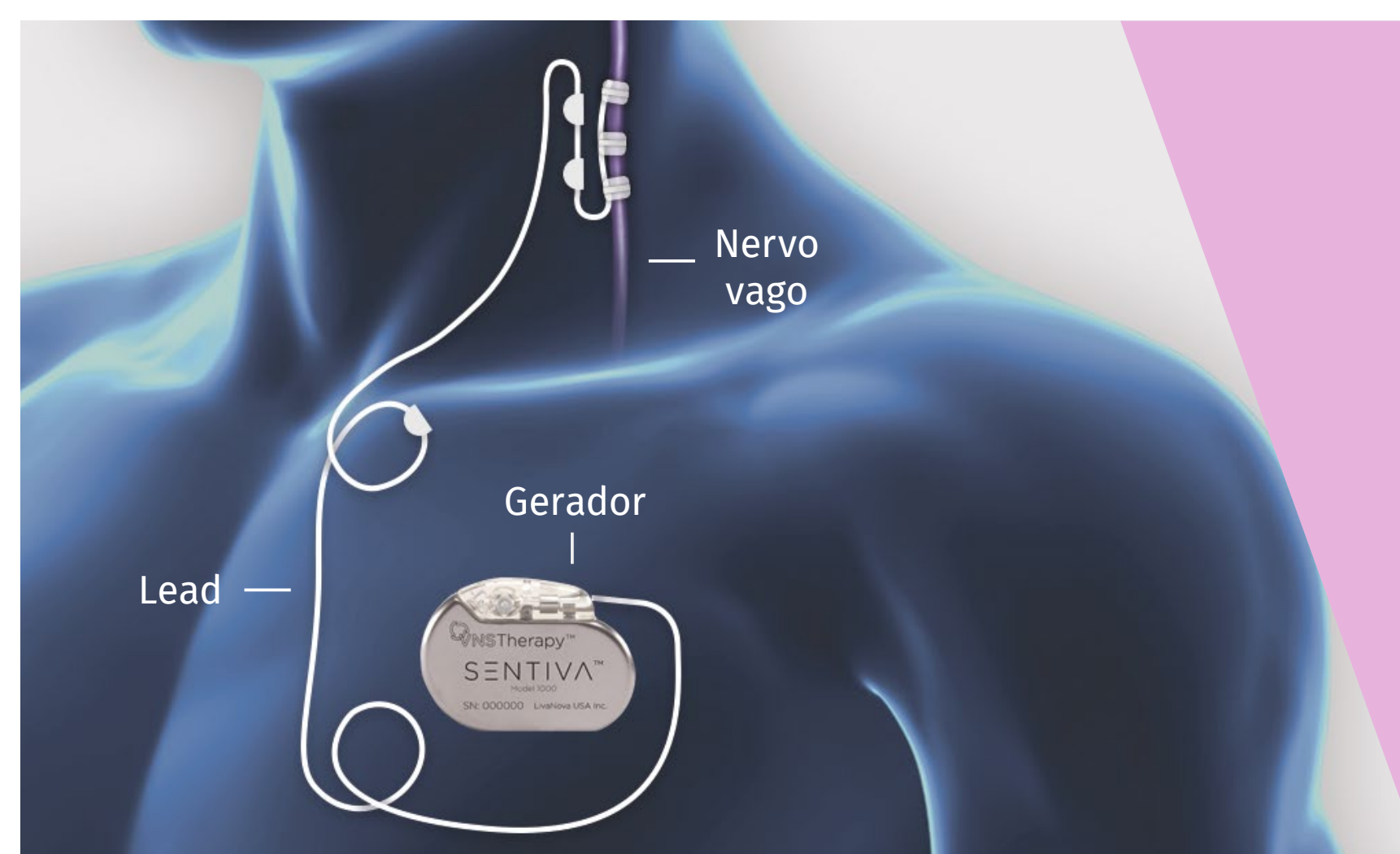
Opções e objetivos de tratamento¹⁻³



Terapia VNS (VNS Therapy™): Tratamento clinicamente comprovado

A Terapia VNS (VNS Therapy™) é indicada para uso como:

terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes cujo transtorno epilético seja dominado por crises parciais (com ou sem generalização secundária) ou crises generalizadas refratárias a medicamentos anticonvulsivos.¹



O gerador envia impulsos elétricos ao cérebro através do nervo vago esquerdo no pescoço em intervalos regulares o dia todo, todos os dias.¹

A Terapia VNS (VNS Therapy™) da LivaNova é:

1

Adequada para **adultos** e **crianças**¹

2

Implantada em um **procedimento de caso de curta duração**²

3

Comprovadamente **eficaz** e **segura**^{3,4}

Os Modelos Terapia VNS (VNS Therapy™) apresentados aqui não são aprovados em todos os países. Consulte seu rótulo.



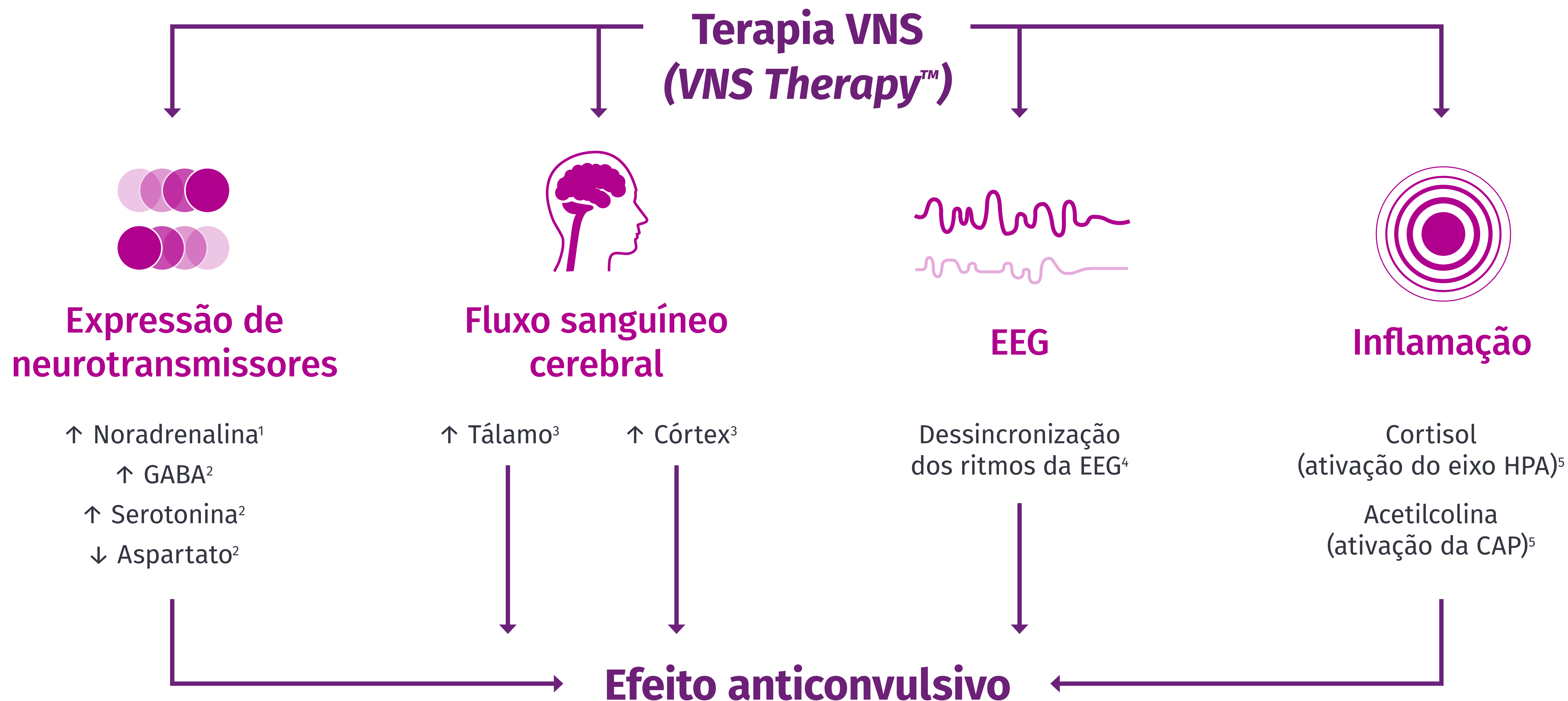
Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]): Recomendada nos guidelines

Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) é indicada para uso como terapia adjuvante na redução de frequência das crises em adultos e crianças fármaco resistentes e não elegíveis a uma cirurgia ressectiva.

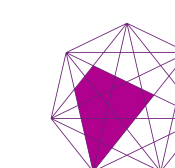
Orientações NICE. Publicadas em 2012, atualizadas em 2021¹



Os efeitos anticrise da Terapia VNS (*VNS Therapy*TM) podem ser intermediados através de múltiplas vias



CAP, via colinérgica anti-inflamatória; EEG, eletroencefalograma; GABA, ácido gama-aminobutírico; eixo HPAs, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal



LivaNova
Epilepsy



VNS TherapyTM

Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]): Funciona no controle das crises de três maneiras



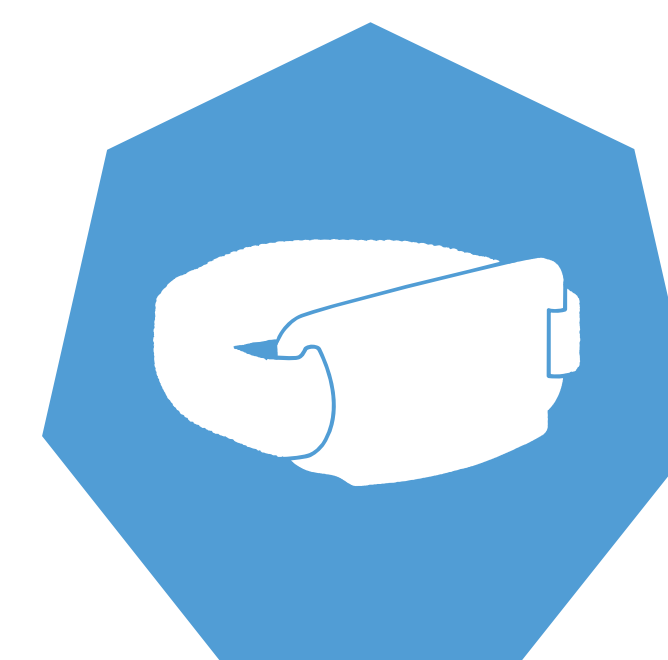
Modo Normal (Regular)

Ajuda reduzir a frequência de crises por meio de tratamento em intervalos regulares o dia todo, todos os dias¹



AutoStim* (Responsivo)

Ajuda a parar ou encurtar uma crise respondendo a aumentos rápidos da frequência cardíaca que podem estar associados às crises¹



Modo imã (Mediante Acionamento)

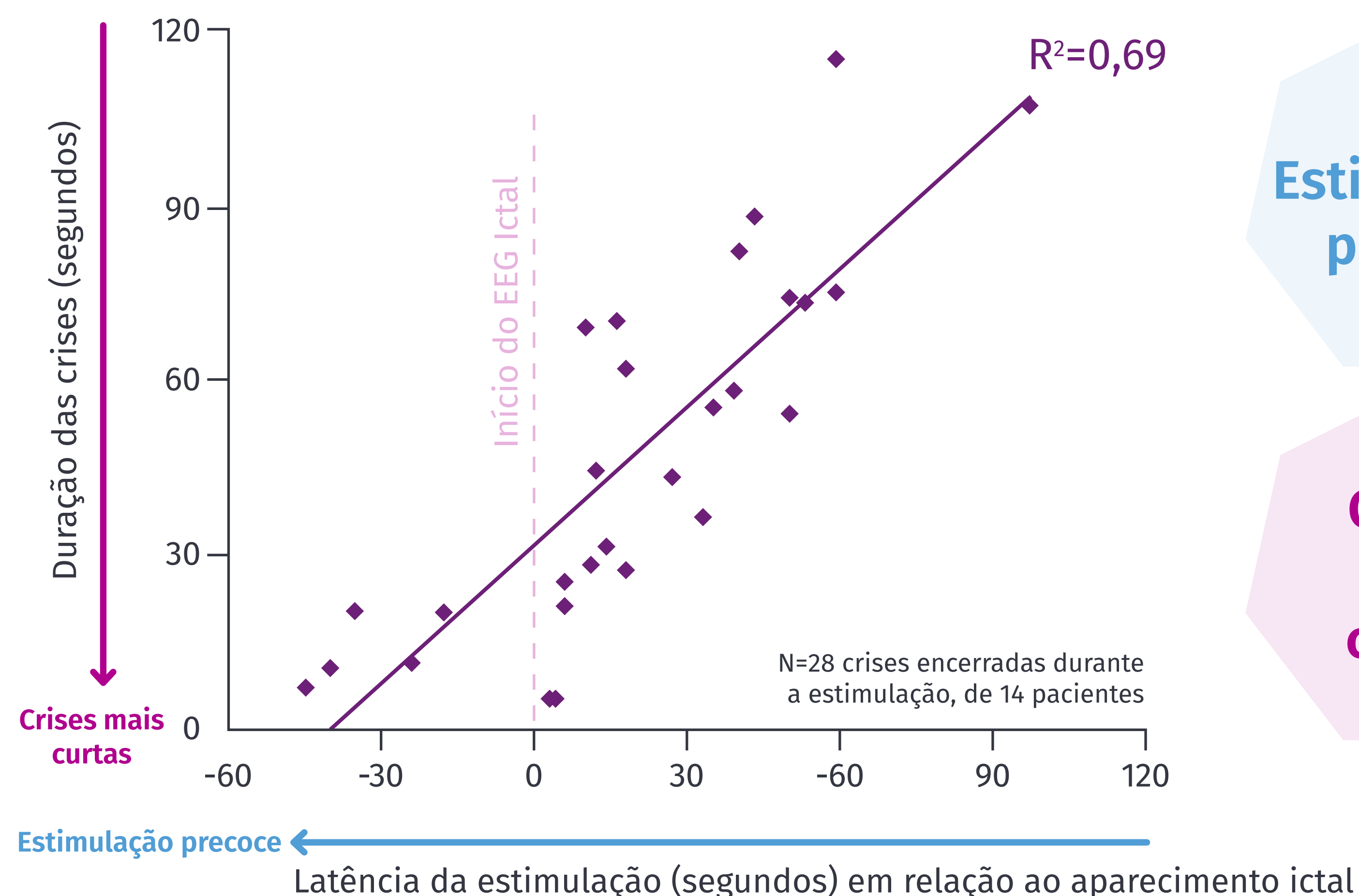
Ajuda a parar ou encurtar uma crise assim que ela começa, ao passar o Imã da Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) sobre o gerador¹

*Somente disponível nos modelos 106, 1000 e 1000-D.



Terapia VNS (*VNS Therapy*™) responsiva*: Detecção inteligente. Resposta rápida.

- O modo AutoStim é um recurso opcional que monitora a frequência cardíaca durante os tempos de estimulação OFF.
- O AutoStim detecta aumentos rápidos e relativos da frequência cardíaca ($\geq 20\%$) que possam estar associados às crises.
- Após a detecção, uma estimulação sob demanda é fornecida.¹

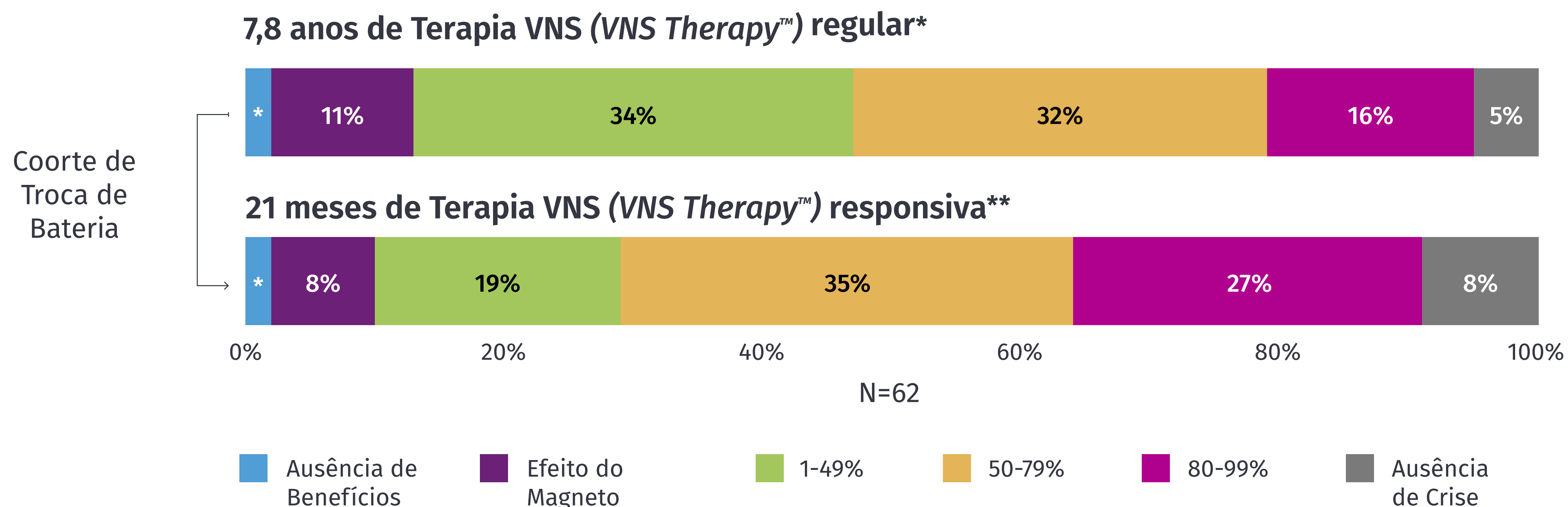


Quanto mais cedo as crises foram detectadas e a estimulação ocorreu, mais curtas as crises que terminaram durante a estimulação (n=28)²

*Terapia VNS (*VNS Therapy*™) Responsiva se refere aos dispositivos Terapia VNS (*VNS Therapy*™) com o modo AutoStim habilitado. Disponível nos modelos 106, 1000 e 1000-D.

Da Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) regular a responsiva: redução da frequência de crises

Classificação de McHugh para pacientes recebendo Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) responsiva¹



12 de 29 pacientes (41 %) que tiveram redução de crises inferior a 50% com a Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) regular relatou mais de 50% de redução de crises com Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) responsiva após uma troca de bateria.¹

Este estudo foi uma análise retrospectiva não controlada de dados em que o relato de crises é uma interpretação de pacientes e cuidadores.

* A Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) convencional nesse artigo se refere a modelos antes do Aspire SE sem a detecção cardíaca de crises e a estimulação de sistema fechado.

** A Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) responsiva nesse artigo se refere ao modelo AspireSR.



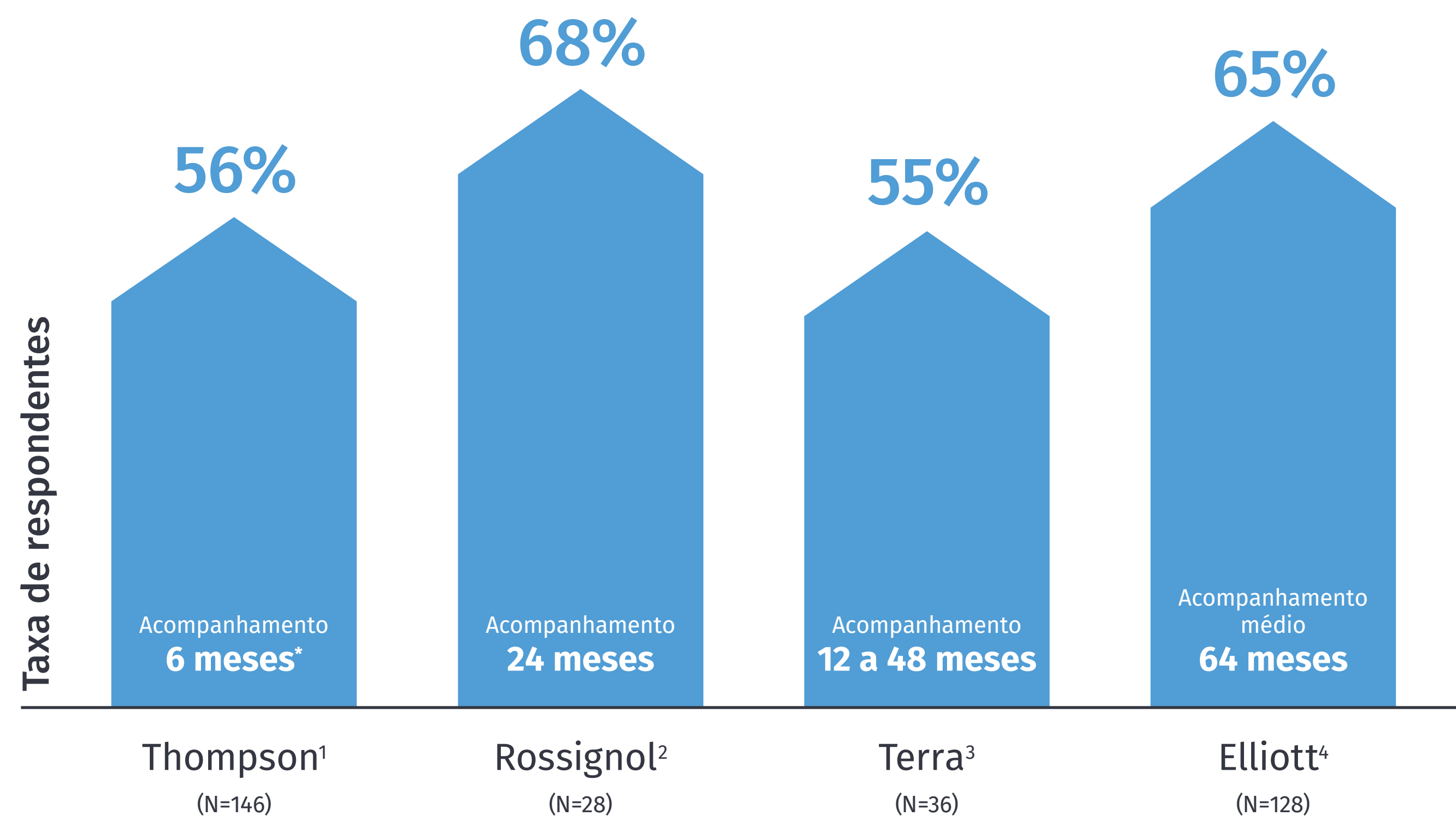
Otimizando os resultados de tratamento em pacientes com DRE



Eficácia da Terapia VNS (*VNS Therapy*™) em longo prazo



Pacientes pediátricos - Taxas de resposta ao estudo



Porcentagem de crianças com redução da frequência das crises $\geq 50\%$

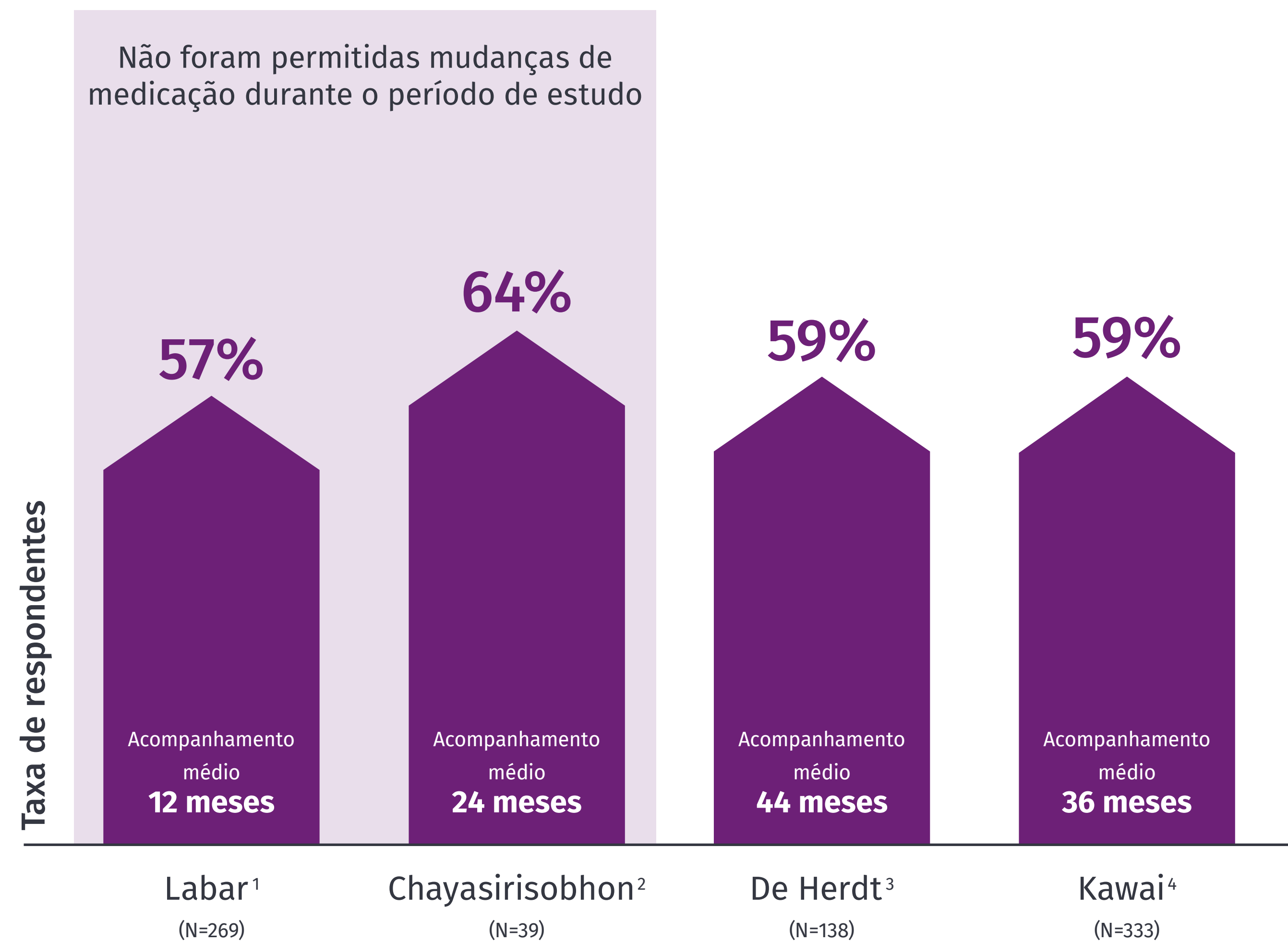
* Mantido no acompanhamento médio de 41 meses.



Eficácia da Terapia VNS (VNS Therapy™) em longo prazo



Pacientes Adultos - Taxas de resposta ao estudo



Porcentagem de adultos com redução da frequência das crises $\geq 50\%$



LivaNova
Epilepsy



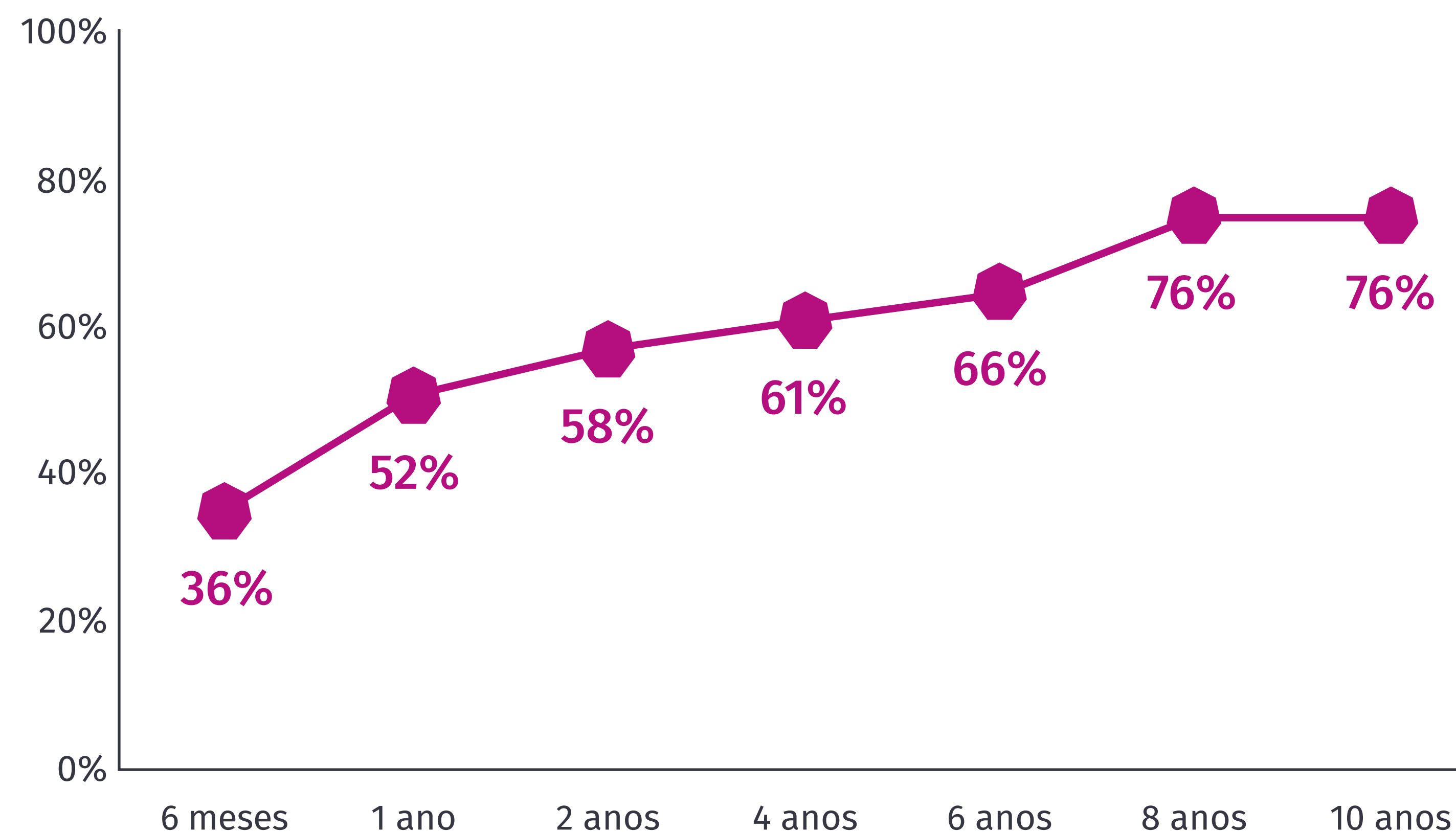
VNS Therapy™

Reduções precoces na frequência das crises que continuaram a melhorar com o tempo



Melhoras na frequência das crises foram encontradas em uma população de pacientes altamente intratável¹

- 2,8 DAEs na avaliação inicial (média)
- 6 DAEs falharam (média)
- Duração média da epilepsia igual a 20 anos
- 31% antes de cirurgia no cérebro ou de epilepsia



% média de redução de crises (N=65)

A principal limitação deste estudo é a natureza retrospectiva da coleta de dados. Os dados de acompanhamento relativos à frequência das crises e o uso de DAEs não estavam disponíveis para todos os pacientes em cada ponto no tempo.



Terapia VNS (*VNS Therapy*™) é indicada para reduzir as crises que podem ser um sintoma das seguintes síndromes



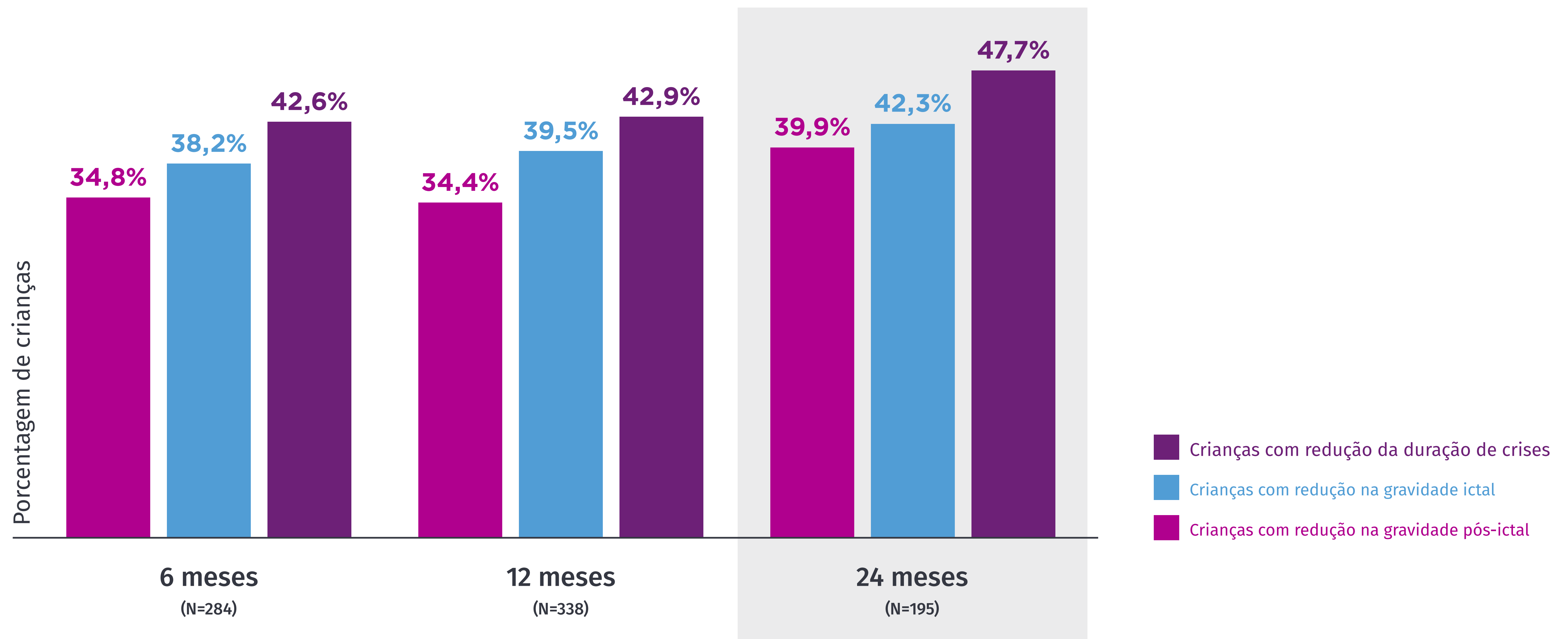
Síndrome	Prevalência	Idade típica de início	Respostas à Terapia VNS (<i>VNS Therapy</i> ™) (redução na frequência das crises >50%)
Esclerose Tuberosa	1 em 6.000 ¹	Idade média de 1 ano ²	Até 68% ³ (n=63)
Lennox-Gastaut	15 em 100.000 ⁴	Idade média de 4,0 anos ⁵	54% (n=480) ⁶ (meta-análise de 17 estudos)
Dravet	1 em 15.700 ⁷	<1 ano ⁸	41% (n=92) ³



Reduções na gravidade e na duração das crises



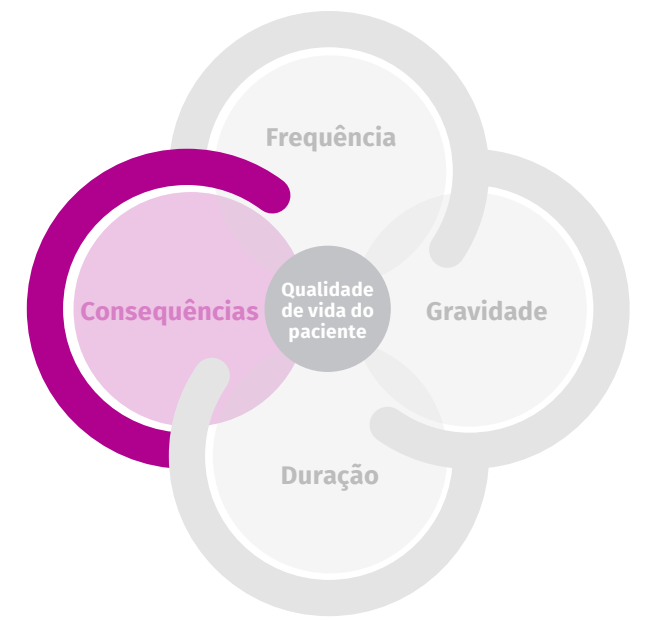
Mudanças na gravidade do tipo predominante de crise¹



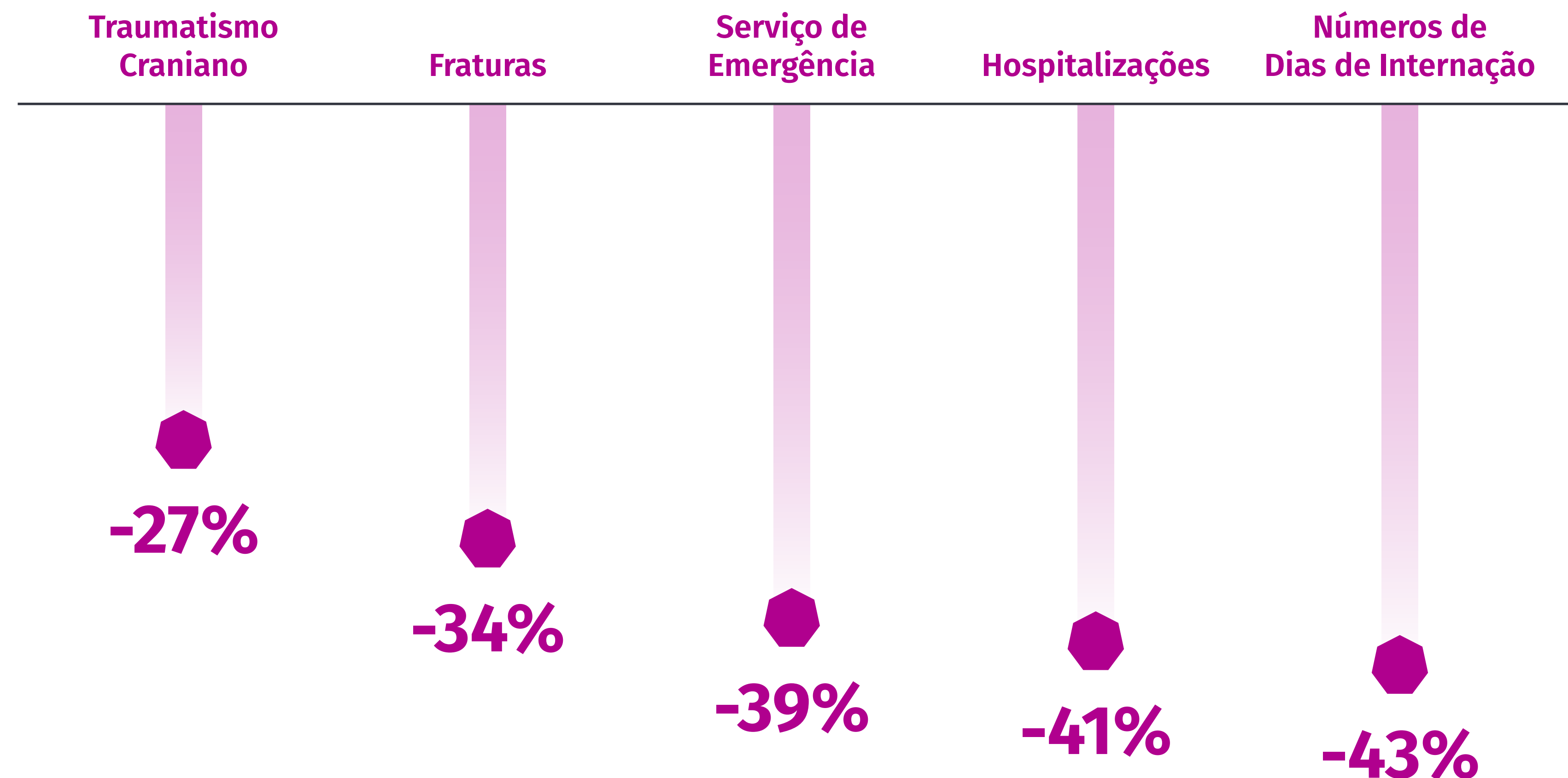
A maior limitação deste estudo é a natureza retrospectiva da coleta de dados. Não foi projetado para incluir explicitamente diferentes gravidades de epilepsias infantis, e a dosagem da Terapia VNS (VNS Therapy™) não foi padronizada (embora refletisse a prática clínica de rotina).



A Terapia VNS (*VNS Therapy*™) demonstrou estar associada a uma redução de hospitalizações e eventos relacionados à saúde



Reduções em hospitalizações e eventos relacionados à saúde Pós-Terapia VNS (*VNS Therapy*™) N=1.655 Acompanhamento médio de 30,4 meses¹



A população do estudo consistiu em pacientes inscritos no Medicaid, um programa de seguro de saúde do governo nos EUA. Os dados do Medicaid foram obtidos para 5 estados: Flórida, Iowa, Kansas, Missouri e Nova Jersey.



Taxas SUDEP em DRE^{1,2}



A disfunção autonômica pós-ictal é comum em pessoas com epilepsia farmacorresistente^{3,4}

A disfunção autonômica ictal e interictal pode estar associada a um maior risco para SUDEP^{5,6}



Taxas SUDEP publicadas em DRE:

2,46-5,94 / 1000
pessoas-ano⁷



A Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) pode estar associada a menores taxas de SUDEP^{1,2}



Estudo em 277.661 pessoas-ano de até 10 anos de acompanhamento e 3689 mortes, incluindo 632 SUDEP, mostrou que a Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]) de longo prazo está associada a menores taxas de SUDEP³

Os dados sugerem que o risco de SUDEP diminui significativamente durante o acompanhamento a longo prazo de pacientes com epilepsia refratária que recebem Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]). Esse achado pode refletir vários fatores, incluindo a dinâmica natural de longo prazo da taxa de SUDEP, o atrito e o impacto da Terapia VNS (*VNS Therapy*[™]). O papel de cada um desses fatores não pode ser confirmado devido às limitações do estudo.

Avisos

Taxa SUDEP nos anos 1-2
de Terapia VNS (*VNS Therapy*[™])³

2,47/1000 pessoas-ano

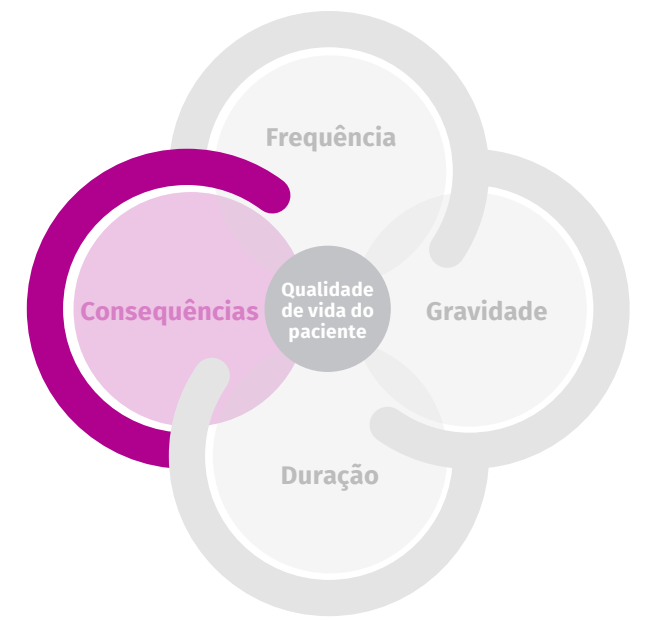
Taxa SUDEP nos anos 3-10
de Terapia VNS (*VNS Therapy*[™])³

1,68/1000 pessoas-ano

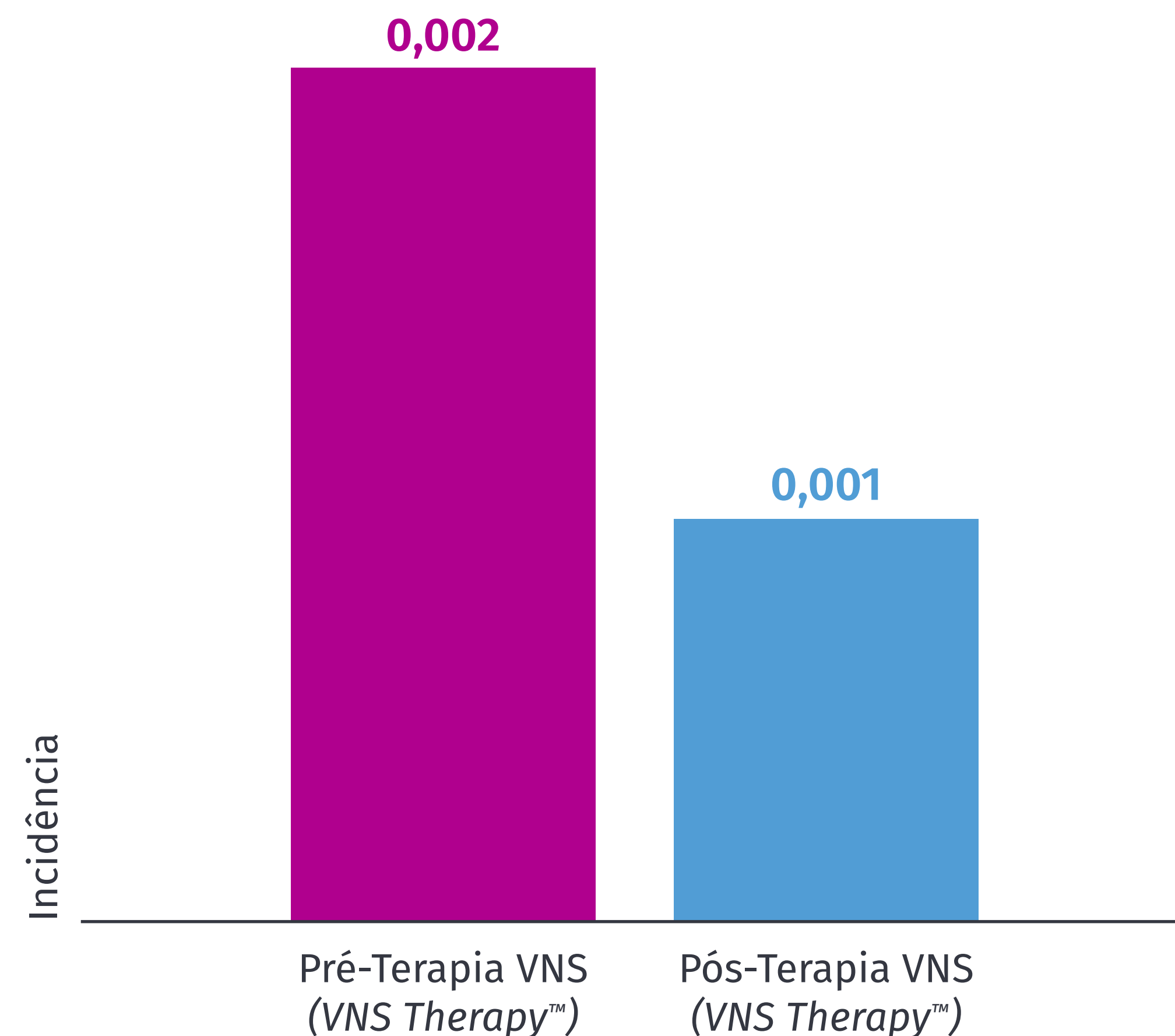
(razão de taxa 0,68; intervalo de confiança de 95%
[CI] 0,53-0,87; P = 0,002)



Demonstrou-se que a Terapia VNS (*VNS Therapy*™) está associada a uma redução de interações e eventos relacionados à saúde



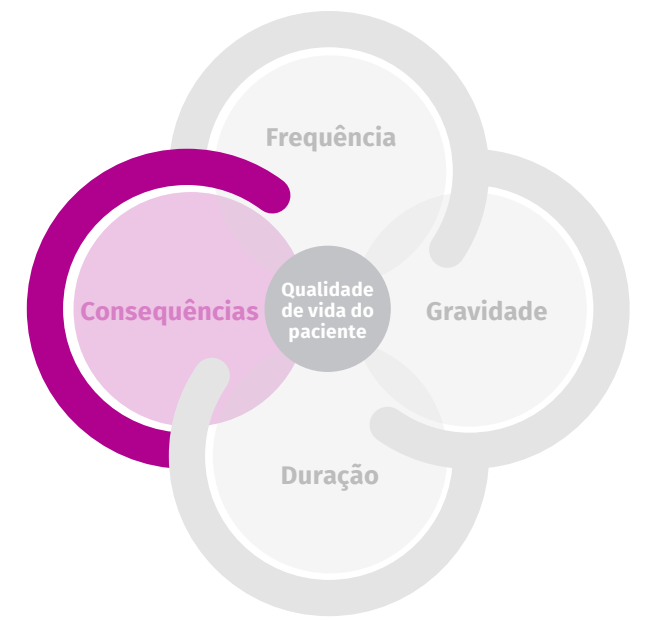
2 dobros
redução das internações relacionadas com as crises



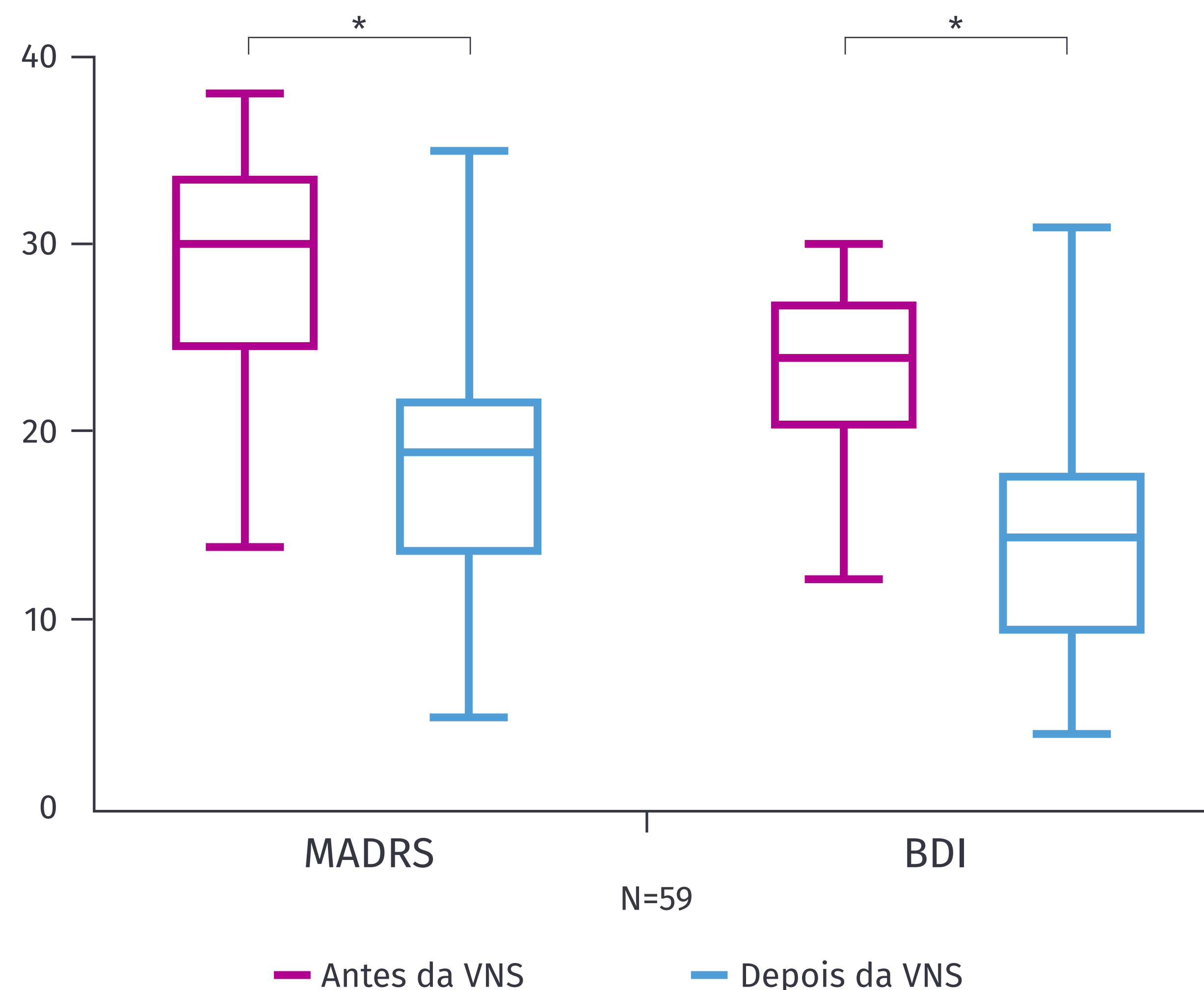
Taxas de incidência pré e pós-Terapia VNS (*VNS Therapy*™) em 207 adolescentes com DRE¹



Terapia VNS (*VNS Therapy*™) pode estar associada a melhorias de humor em pacientes com EFR



Sintomas de Depressão



O efeito da Terapia VNS (*VNS Therapy*™) sobre os sintomas depressivos em pacientes com epilepsia farmacorresistente não foi avaliado em estudos randomizados duplo-cegos em larga escala. Uma revisão sistemática descobriu que a Terapia VNS (*VNS Therapy*™) está associada à redução dos sintomas de depressão em pacientes com epilepsia farmacorresistente em 6 de 9 estudos. Estudos usando escalas auto-avaliadoras de sintomas depressivos apenas não encontraram uma redução significativa dos sintomas depressivos, enquanto que esses estudos incluindo escalas classificadas por médicos, encontraram. Os autores incentivam estudos mais rigorosos que abordem essa questão.²

Melhora geral em sintomas de depressão após tratamento de 1 ano com Terapia VNS (*VNS Therapy*™):

*MADRS 29 a 18 (p <0,001) e BDI 24 a 14 (p <0,001).¹

MADRS, Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg; BDI, Escala de Depressão de Beck (BDI).

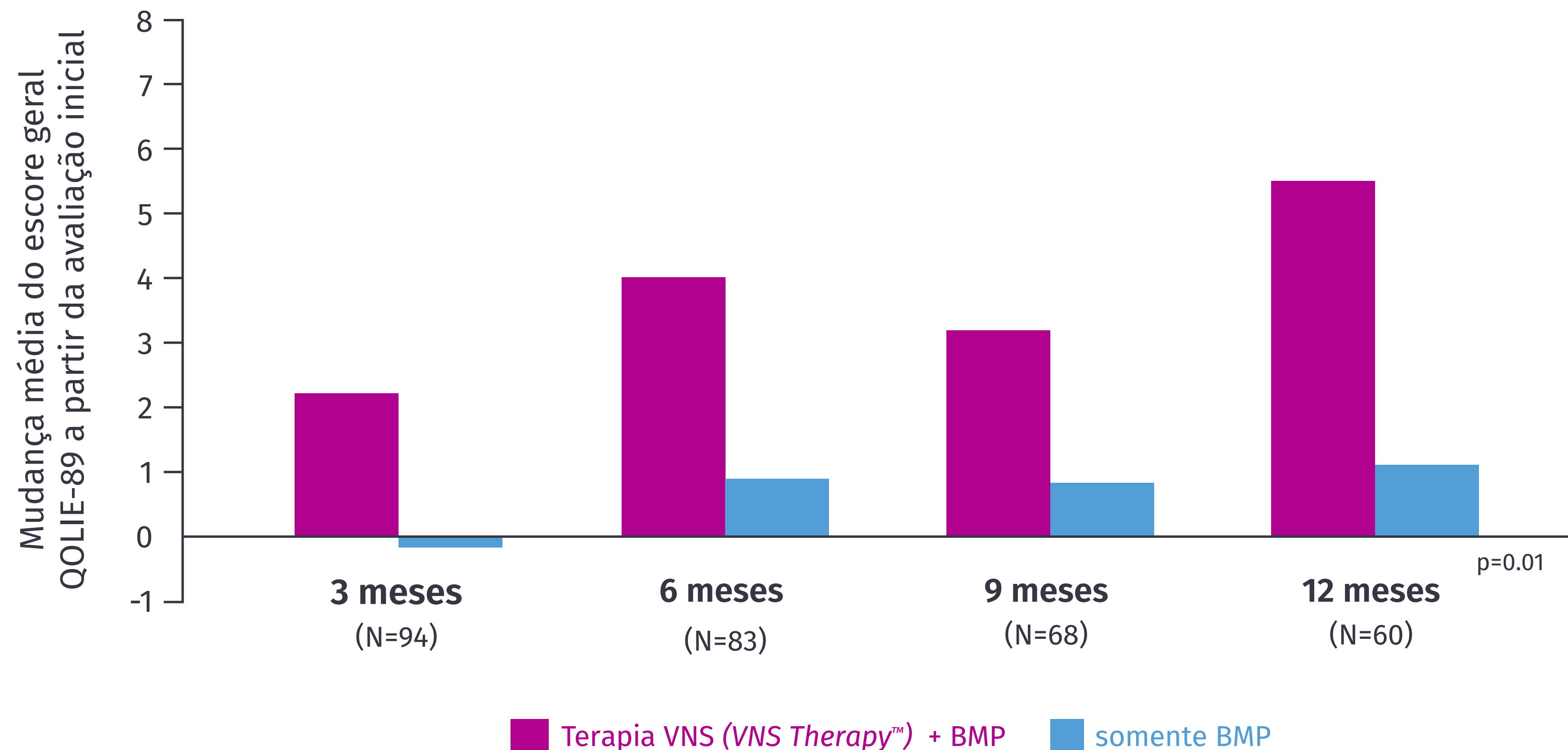


A Terapia VNS (*VNS Therapy*™) adjuvante comprovadamente melhora a qualidade de vida



A Terapia VNS (*VNS Therapy*™), juntamente com a melhor prática médica (BMP), garante uma melhora significativa na qualidade de vida, na frequência das crises e na melhora do escore de Impressão Clínica Global (CGI-I) quando comparada ao tratamento com apenas BMP em 12 meses ($p < 0.05$)¹

Melhora da qualidade de vida com o tempo¹



BMP, Best Medical Practice, é definido como a terapia individualizada considerada ideal pelos pesquisadores em cada consulta para cada paciente, que pode incluir uma mudança na dosagem ou tipo de AEDs (incluindo sua retirada).

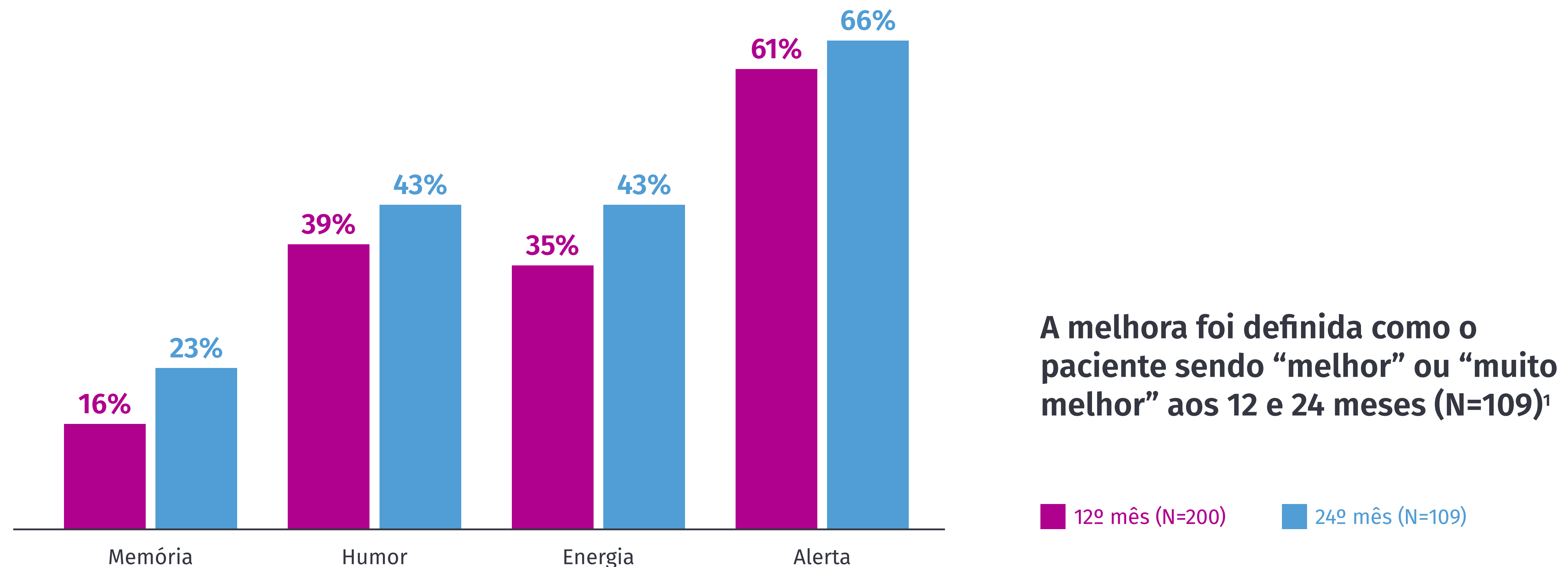
CGI, Escala de Impressão Clínica Global – Melhora.



Pacientes da Terapia VNS (*VNS Therapy*™) relataram melhora na qualidade de vida



Pacientes Pediátricos



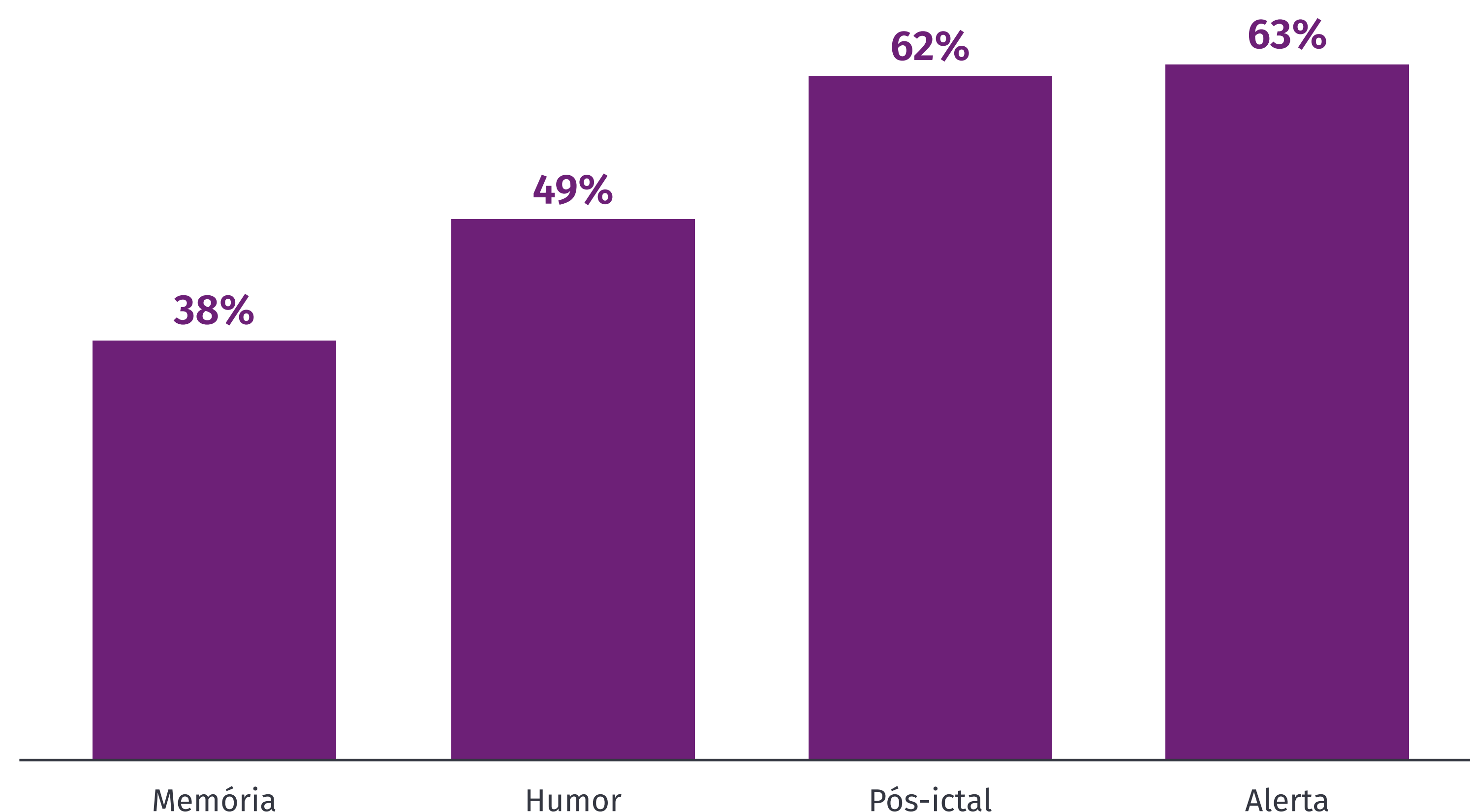
As limitações do estudo incluíram o seu desenho retrospectivo, que não foi projetado para incluir explicitamente diferentes gravidades de epilepsias infantis e que a dosagem da Terapia VNS (*VNS Therapy*™) não foi padronizada (embora refletisse a prática clínica de rotina).



Pacientes da Terapia VNS (*VNS Therapy*™) relataram melhora na qualidade de vida



Pacientes Adultos



Máximo atingido durante o período de acompanhamento ≥ 24 meses (N=1194)¹

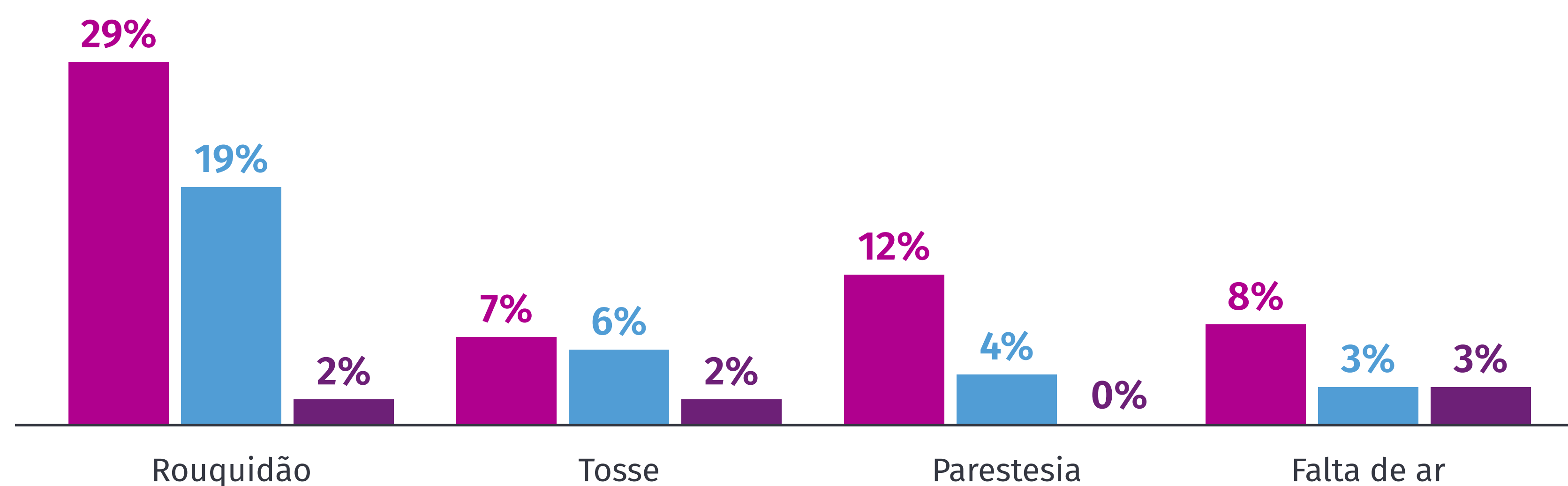
Este estudo tem limitações, como subjetividade potencial durante a avaliação do médico, bem como o uso de dados de registro coletados de um banco de dados patrocinado pelo fabricante da Terapia VNS (*VNS Therapy*™).



Terapia VNS (VNS Therapy™) perfil de segurança

Perfil de efeito colateral não farmacológico

- A maioria dos efeitos colaterais ocorre **somente durante a estimulação** e geralmente **diminuem com o tempo**^{1,2}
- A maioria dos efeitos colaterais pode ser diminuída ou eliminada ajustando as configurações^{1,3}



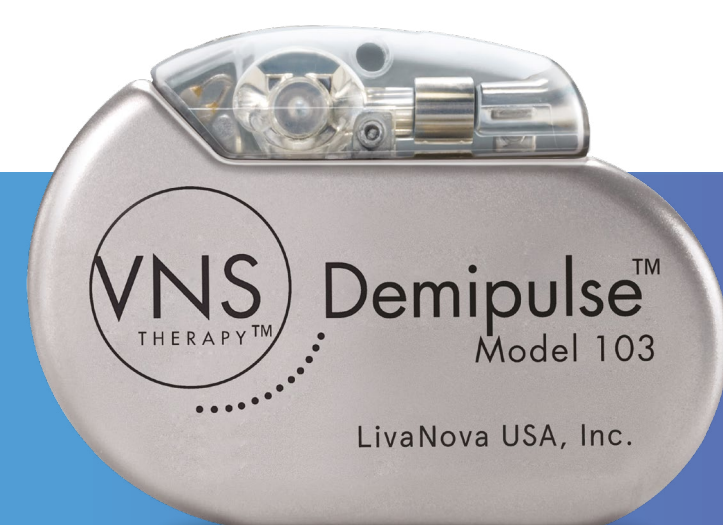
Efeitos colaterais mais comuns na Terapia VNS (VNS Therapy™) (adultos e crianças, (N=440))²

■ 1 ano ■ 2 anos ■ 3 anos

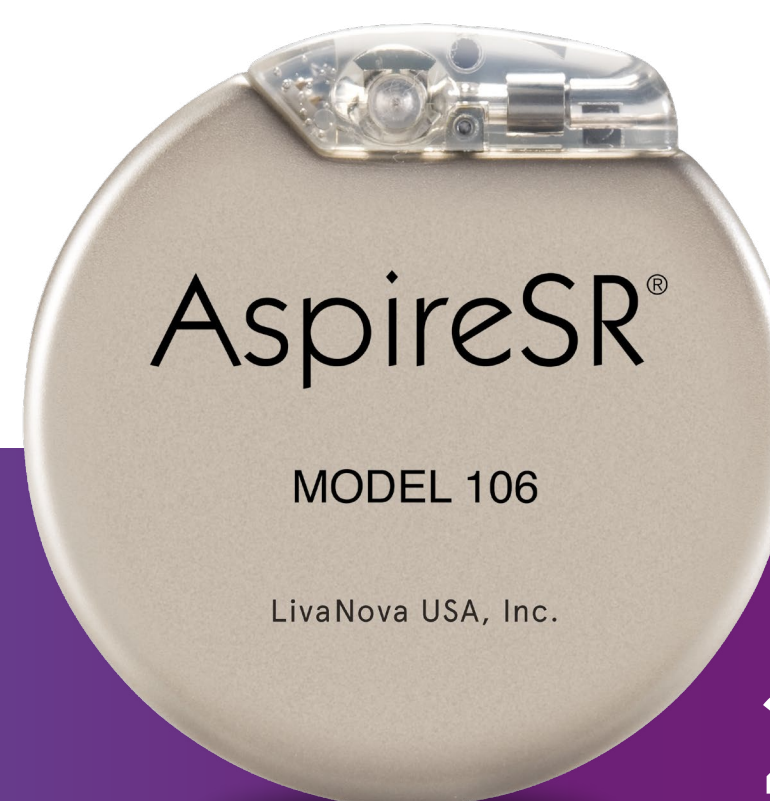
Os eventos adversos mais comuns relacionados à implantação da Terapia VNS (VNS Therapy™) foram dor no local do dispositivo, reação no local do dispositivo, dor na incisão, disfagia, hipestesia, faringite, alteração na voz e reação / infecção no local da incisão.



Mais de 25 anos de inovação



2005*



2014*



2017*

VNS Demipulse™* (Modelo 103)

- + Sem função AutoStim

AspireSR™ (Modelo 106)

- + Recurso Detecta e Responde (AutoStim) - fornece estimulação automática responsiva ao detectar um aumento rápido na frequência cardíaca¹

SenTiva™ (Modelo 1000)

- + Com SenTiva™, **personalize a Terapia VNS (VNS Therapy™) de acordo com as necessidades do seu paciente¹**
- + **Programação Programada:** Recurso opcional que permite ao profissional de saúde programar os parâmetros de titulação em uma consulta¹
- + **Programação Dia e Noite:** Dois conjuntos independentes de parâmetros podem ser usados e aplicados de acordo com a necessidade de cada paciente¹
- + **Sistema de Programação Intuitivo com conexão sem fio entre o Programador e o Dispositivo tipo Varinha¹**

*As datas são baseadas na aprovação CE.

Os Modelos Terapia VNS (VNS Therapy™) apresentados aqui não são aprovados em todos os países. Consulte seu rótulo.



Terapia VNS (*VNS Therapy*™) é uma terapia de neuromodulação bem estabelecida

Terapia VNS (*VNS Therapy*™) é a terapia de neuromodulação mais estudada em uso para pacientes com epilepsia farmacorresistente, com mais de 25 anos de inovação.¹



Publicações

Maior número de publicações entre terapias de neuromodulação em epilepsia²



Pacientes tratados

Maior número de implantes de neuromodulação para EFR¹



Anos de experiência

A experiência de neuromodulação mais longa em EFR



UM TRATAMENTO À FRENTE para pacientes com EFR



- Redução das crises que continua a **melhorar com o tempo**¹
- Redução da gravidade e da duração das crises²
- Melhora da qualidade de vida²
- Redução das hospitalizações³
- Efeitos colaterais não farmacológicos que geralmente diminuem com o tempo^{4,5}



Resumo breve* das Informações de Segurança para a Terapia VNS (VNS Therapy™)

Indicação para Epilepsia, Fevereiro de 2021

1. USO PREVISTO/INDICAÇÕES

Epilepsia (Não-EUA) — O sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) é indicado para uso como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes cujo transtorno epilético esteja dominado por crises parciais (com ou sem generalização secundária) ou crises generalizadas refratárias a medicamentos anticonvulsivos. SenTiva™ possui um Modo de Estimulação Automática destinado a pacientes com crises associadas a aumentos no ritmo cardíaco conhecidos como taquicardia ictal.

2. CONTRAINDICAÇÕES

Vagotomia — O sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) não pode ser usado em pacientes após uma vagotomia bilateral ou cervical esquerda. Diatermia — Não use diatermia por ondas curtas, diatermia por micro-ondas ou diatermia por ultrassom terapêutico em pacientes com um sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) implantado. O ultrassom diagnóstico não está incluído nesta contraindicação.

3. ADVERTÊNCIAS — INFORMAÇÕES GERAIS

Médicos devem informar os pacientes de todos os riscos potenciais e eventos adversos discutidos nos manuais do médico. Este documento não deve ser usado como substituto de um manual do médico completo. A segurança e a eficácia do sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) não foram estabelecidas para usos fora do capítulo “Uso previsto/indicações” do manual do médico. A segurança e a eficácia do sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) em pacientes predispostos a disfunção de sistemas de condução cardíaca (via de reentrada) não foram estabelecidas. Eletrocardiograma pós-implante e monitoramento de Holter são recomendados se

cl clinicamente indicados.

Bradicardia pós-operatória poderá ocorrer entre pacientes com determinadas arritmias cardíacas básicas. É importante seguir os procedimentos de implantação determinados e o teste do produto intraoperatório descritos no capítulo Procedimento de Implantação do manual do médico. Durante o Diagnóstico de Sistema intraoperatório (Ponta de Teste), ocorreram incidentes de bradicardia e/ou assistolia. Se assistolia, bradicardia grave (frequência cardíaca < 40 bpm) ou mudança significativa na frequência cardíaca for encontrada durante um Diagnóstico do Sistema (Ponta de Teste) ou durante a iniciação da estimulação, os médicos devem estar preparados para seguir as orientações consistentes com o Suporte Vital Cardíaco Avançado (ALCS). Poderá ocorrer dificuldade para engolir (disfagia) com a estimulação ativa, podendo resultar em aspiração. Pacientes com dificuldades para engolir preexistentes possuem risco maior de aspiração. Poderá ocorrer dispneia (dificuldade para respirar) com a Terapia VNS (VNS Therapy™) ativa. Pacientes com doença ou insuficiência pulmonar como doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma poderão apresentar maior risco de dispneia.

Pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) poderão sofrer mais eventos apneicos durante a estimulação. A redução da frequência do estímulo ou o prolongamento do tempo “DESLIGADO” poderá prevenir a exacerbação da AOS. A Estimulação do Nervo Vago também poderá causar o aparecimento de apneia do sono em pacientes que não foram diagnosticados anteriormente com esse transtorno. O mau funcionamento do dispositivo pode causar dores durante a estimulação ou estimulação por corrente direta. Quaisquer um desses eventos poderá causar danos aos nervos. Os

pacientes devem receber instruções de como usar o magneto para parar a estimulação se suspeitarem de mau funcionamento e entrar em contato com o médico imediatamente para mais avaliações. Pacientes com o sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) ou qualquer parte do sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) implantado devem passar por procedimentos de ressonância magnética somente conforme descrito nas Instruções de uso da ressonância magnética com o sistema Terapia VNS (VNS Therapy™). Em alguns casos, será necessária uma cirurgia para remover o sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) se uma tomografia que utiliza uma bobina de corpo de RF de transmissão for necessária. A estimulação excessiva em um ciclo de trabalho (ou seja, a que ocorre quando o tempo “LIGADO” for maior que o tempo “DESLIGADO”) e a estimulação de alta frequência (ou seja, estimulação a $\geq 50\text{Hz}$) resultou em danos degenerativos dos nervos em animais de laboratório. Pacientes que manipulam o gerador e o eletrodo na pele (Síndrome de Twiddler) poderão danificar ou desconectar o condutor do gerador e/ou possivelmente causar danos ao nervo vago. O dispositivo tipo Varinha, o Programador e o magneto do paciente são dispositivos inseguros para ressonância magnética. Esses dispositivos são projéteis perigosos e não devem ser levados para a sala de tomografia por ressonância magnética.

Geradores somente com AutoStim – O recurso Modo AutoStim não deve ser usado em pacientes com arritmias clinicamente significativas ou se estiverem fazendo tratamento que interfira as respostas da frequência cardíaca intrínseca normal (ex.: marcapasso, desfibrilador implantável, bloqueadores beta-adrenérgicos). Pacientes também não devem ter histórico de incompetência cronotrópica [comumente encontrada em pacientes com bradicardia sustentada (frequência



LIVANOVA BRASIL
Rua Liege, 54 - Vila Vermelha
São Paulo - SP - CEP: 04298-070
Tel: +55 11 2946-6406
Fax: +55 11 2946-6406 - ramal 210
www.VNSTherapy.com

* As informações contidas neste Resumo para Médicos representam excertos parciais de informações importantes de prescrição retiradas dos manuais do médico. (Cópias dos manuais do paciente e do médico da Terapia VNS (VNS Therapy™) estão disponíveis em www.livanova.com). As informações não se destinam a substituir um entendimento completo e preciso do material apresentado em todos os manuais do médico para o Sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) e seus componentes nem representam a divulgação completa de todas as informações pertinentes sobre o uso deste produto, complicações potenciais de segurança ou resultados de eficácia.

©2021 LivaNova USA, Inc., é uma subsidiária integral de LivaNova PLC. Todos os direitos reservados. LivaNova™, SenTiva™ e Terapia VNS (VNS Therapy™) são marcas registradas de LivaNova USA, Inc. Marcas registradas estrangeiras correspondentes também poderão ser registradas ou pendentes.

IM-7601127-EPI

CE 0344



Epilepsia
Farmacorresistente

Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Otimizando os
resultados do
tratamento

Eficácia da
Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Segurança e
Tolerância

Dispositivos de
Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Terapia
Comprovada

Informações
de Segurança

Resumo breve* das Informações de Segurança para a Terapia VNS (VNS Therapy™)

Indicação para Epilepsia, Fevereiro de 2021

cardíaca < 50 bpm)].

4. ADVERTÊNCIAS- EPILEPSIA

O sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) somente deve ser prescrito e monitorado por médicos com treinamento específico e experiência no controle de crises e no uso deste dispositivo. Ele somente deve ser implantado por médicos com treinamento em cirurgia da artéria carótida e com treinamento específico na implantação deste dispositivo. O Sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) não é curativo. Médicos devem alertar os pacientes de que o sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) não é uma cura para a epilepsia e, como as crises podem ocorrer espontaneamente, os pacientes devem procurar um médico antes de realizar atividades não supervisionadas como dirigir, nadar e tomar banho e atividades físicas vigorosas que possam ferir os pacientes ou outros. Morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP): Desde agosto de 1996, 10 mortes súbitas e inesperadas (definidas, prováveis e possíveis) foram registradas entre os 1000 pacientes implantados e tratados com o dispositivo Terapia VNS (VNS Therapy™). Durante esse período, esses pacientes acumularam 2017 pacientes-ano de exposição. Algumas dessas mortes podem representar mortes relacionadas a crise em que não foi observada crise, por exemplo, durante a noite. Este número representa uma incidência de 5,0 mortes SUDEP definidas, prováveis e possíveis por 1000 pacientes-ano. Embora essa frequência exceda o que se espera em uma população saudável (não-epilética) combinada quanto a idade e sexo, ela está dentro do intervalo de estimativas para pacientes epiléticos que não recebem Estimulação do Nervo Vago, variando de 1,3 mortes SUDEP para a população geral de pacientes com epilepsia para 3,25 (para definidas e prováveis) para uma população de um teste clínico de medicamento antiepilético

(DAE) recentemente estudado similar à coorte clínica do Sistema Terapia VNS (VNS Therapy™), e para 9,3 para pacientes com epilepsia medicamente intratável que eram candidatos à cirurgia de epilepsia.

5. PRECAUÇÕES — INFORMAÇÕES GERAIS

Médicos devem informar os pacientes de todos os riscos potenciais e eventos adversos discutidos nos manuais do médico da Terapia VNS (VNS Therapy™). Médicos que prescreverem devem ter experiência no diagnóstico e tratamento da depressão ou epilepsia e devem estar familiarizados com a programação e o uso do sistema Terapia VNS (VNS Therapy™). Médicos que implantarem o sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) devem ter experiência em cirurgia na artéria carótida e devem possuir treinamento em técnicas cirúrgicas relacionadas à implantação do Sistema Terapia VNS (VNS Therapy™). A segurança e a eficácia do Sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) não foram estabelecidas para uso durante a gravidez. A Terapia VNS (VNS Therapy™) deve ser usada durante a gravidez somente se claramente necessário. O sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) é indicado para uso somente para estimular o nervo vago esquerdo no pescoço dentro da artéria carótida. O sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) é indicado para uso somente para estimular o nervo vago esquerdo embaixo dos ramos cardíacos cervicais superior e inferior separados do nervo vago. É importante seguir os procedimentos de controle de infecções. Infecções relacionados a quaisquer dispositivos implantados são difíceis de tratar e poderão requerer a explantação do dispositivo. O paciente deve receber antibióticos no pré-operatório.

O cirurgião deve certificar-se de que todos os instrumentos estejam estéreis antes do procedimento. Crianças (<12 anos de idade) poderão

apresentar risco maior de infecção em comparação a pacientes adolescentes e adultos (≥ 12 anos). O monitoramento cuidadoso de infecções locais, além da prevenção da manipulação do campo cirúrgico pós-implante em crianças, devem ser enfatizados.

O Sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) poderá afetar o funcionamento de outros dispositivos implantados como marcapassos e desfibriladores implantados. Efeitos possíveis incluem problemas de sensibilização e respostas inadequadas do dispositivo. Se o paciente necessitar de um marcapasso implantável concorrente, terapia desfibrilatória ou outros tipos de estimuladores, a programação de cada sistema poderá ser necessária para otimizar o benefício do paciente de cada dispositivo.

A inversão da polaridade do condutor foi associada a um aumento do risco de bradicardia em estudos com animais. É importante que os eletrodos estejam conectados ao nervo vago esquerdo na orientação correta. Também é importante certificar-se de que condutores com conectores duplos estejam inseridos corretamente (marcador branco no conector +) nas tomadas do fio do condutor.

O paciente pode usar um protetor cervical na primeira semana para ajudar a garantir a estabilização adequada do condutor.

Pacientes fumantes poderão apresentar risco maior de irritação na laringe. Geradores somente com AutoStim- Para dispositivos que percebem alterações na frequência cardíaca, a detecção de falso positivo poderá causar estimulação não prevista. Exemplos de casos em que a frequência cardíaca poderá aumentar incluem exercícios, atividades físicas e alterações autonômicas normais na



LIVANOVA BRASIL
Rua Liege, 54 - Vila Vermelha
São Paulo - SP - CEP: 04298-070
Tel: +55 11 2946-6406
Fax: +55 11 2946-6406 - ramal 210
www.VNSTherapy.com

* As informações contidas neste Resumo para Médicos representam excertos parciais de informações importantes de prescrição retiradas dos manuais do médico. (Cópias dos manuais do paciente e do médico da Terapia VNS (VNS Therapy™) estão disponíveis em www.livanova.com). As informações não se destinam a substituir um entendimento completo e preciso do material apresentado em todos os manuais do médico para o Sistema Terapia VNS (VNS Therapy™) e seus componentes nem representam a divulgação completa de todas as informações pertinentes sobre o uso deste produto, complicações potenciais de segurança ou resultados de eficácia.

©2021 LivaNova USA, Inc., é uma subsidiária integral de LivaNova PLC. Todos os direitos reservados. LivaNova™, SenTiva™ e Terapia VNS (VNS Therapy™) são marcas registradas de LivaNova USA, Inc. Marcas registradas estrangeiras correspondentes também poderão ser registradas ou pendentes.

IM-7601127-EPI

CE 0344



Epilepsia
Farmacorresistente

Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Otimizando os
resultados do
tratamento

Eficácia da
Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Segurança e
Tolerância

Dispositivos de
Terapia VNS
(VNS Therapy™)

Terapia
Comprovada

Informações
de Segurança

Resumo breve* das Informações de Segurança para a Terapia VNS (*VNS Therapy*™)

Indicação para Epilepsia, Fevereiro de 2021

frequência cardíaca, ambas com o paciente acordado e dormindo, etc. Geradores somente com AutoStim – para o recurso do AutoStim, o local físico do dispositivo afeta criticamente a habilidade de perceber os batimentos cardíacos adequadamente. Portanto, é necessário cuidado ao executar o processo de seleção do local do implante no Procedimento de Implantação. Perceba que este procedimento de seleção do local do implante poderá ser realizado no pré-operatório como parte do trabalho pré-cirúrgico no paciente.

Somente M1000 – Como o recurso Programação Programada permite o gerador aplicar aumentos terapêuticos em intervalos programados, ele poderá não ser adequado para uso em pacientes não-verbais ou incapazes de usar o magneto do paciente para parar a estimulação indesejada. Similarmente, tome cuidado ao utilizar esse recurso em pacientes com histórico de apneia obstrutiva do sono, dispneia, tosse, dificuldade para engolir ou aspiração.

6. RISCOS AMBIENTAIS E MÉDICOS

Os pacientes devem tomar cuidado e evitar dispositivos que gerem um campo elétrico ou campo magnético forte. Se um gerador parar a operação enquanto na presença de interferência eletromagnética (EMI), deslocar-se da fonte poderá fazer o dispositivo voltar ao modo normal de operação. A operação do sistema Terapia VNS (*VNS Therapy*™) sempre ser verificada por meio de diagnósticos de desempenho após quaisquer procedimentos mencionados nos manuais do médico. Para uma imagiologia clara, talvez seja necessário posicionar os pacientes em procedimentos de mamografia por causa do local do gerador no peito.

A radiação terapêutica poderá danificar os circuitos do gerador.

Fontes da referida radiação incluem radiação terapêutica, máquinas de cobalto e aceleradores lineares. O efeito da radiação é cumulativo, com a dosagem total determinando a quantidade do dano. Os efeitos da exposição a tal radiação podem variar de uma perturbação temporária a danos permanentes e poderão não ser detectáveis imediatamente. A desfibrilação externa poderá danificar o gerador. O uso de eletrocirurgia [dispositivos de eletrocauterização ou de ablação por radiofrequência] poderá danificar o gerador. A Imagem por Ressonância Magnética não deve ser realizada quando do uso de uma bobina de corpo de RF de transmissão para determinadas configurações de dispositivo Terapia VNS (*VNS Therapy*™) ou em condições específicas determinadas. Em alguns casos, o aquecimento do condutor causado pela bobina de corpo de RF de transmissão durante a ressonância magnética poderá resultar em ferimentos graves. Campos eletromagnéticos estáticos, gradientes e de radiofrequência associados à imagem por ressonância magnética poderão alterar as configurações do gerador (reiniciar os parâmetros) ou ativar o dispositivo de VNS se a saída do Modo Magneto permanecer “LIGADA”. Perceba que algumas bobinas de cabeça do sistema de ressonância magnética operam somente no modo recepção requerem o uso da bobina de cabeça de RF de transmissão. Outros sistemas de ressonância magnética usam uma bobina de cabeça de RF de transmissão/recepção. Bobinas locais ou de superfície também poderão. Consulte as instruções de uso da imagem por ressonância magnética com o Sistema Terapia VNS (*VNS Therapy*™) para mais detalhes ou instruções para casos especiais como condutores quebrados ou sistemas.

Terapia VNS (*VNS Therapy*™) parcialmente explantados. A litotripsia extracorpórea por ondas de choque poderá danificar o gerador.

Se a terapia por ultrassom for necessária, evite posicionar a área do corpo na qual o gerador será implantado no banho ou em qualquer outra posição que o exponha à terapia por ultrassom. Se o posicionamento não puder ser evitado, programe a saída do gerador para 0 mA para o tratamento; após a terapia, re programe o gerador para os parâmetros originais.

Se o paciente receber tratamento médico em que a corrente elétrica é passada pelo corpo (ex.: a partir de uma unidade TENS), o gerador deve ser ajustado para 0 mA ou o funcionamento do gerador deve ser monitorado durante as fases iniciais do tratamento. O ultrassom terapêutico rotineiro pode danificar o gerador e poderá ser concentrado inadvertidamente pelo dispositivo, causando danos ao paciente. Para informações completas relacionadas a ambientes ocupacionais domiciliares, telefones celulares, outros ambientes perigosos outros dispositivos e monitores de ECG, consulte os manuais do médico.

7. EVENTOS ADVERSOS - EPILEPSIA

Eventos adversos informados durante os estudos clínicos como estatisticamente significantes estão listados abaixo: ataxia (perda da habilidade de coordenação do movimento muscular); dispepsia (indigestão); dispneia (dificuldade em respirar, falta de ar); hipoestesia (diminuição da sensibilidade); aumento da tosse, infecção, insônia (incapacidade de dormir); laringismo (espasmos na garganta e na laringe); náusea; dor; parestesia (irritação da pele), faringite (inflamação da faringe, garganta); alteração da voz (rouquidão); vômito. Eventos adversos informados na investigação clínica do AutoStim foram comparáveis.

LIVANOVA BRASIL
Rua Liege, 54 - Vila Vermelha
São Paulo - SP - CEP: 04298-070
Tel: +55 11 2946-6406
Fax: +55 11 2946-6406 - ramal 210
www.VNSTherapy.com

* As informações contidas neste Resumo para Médicos representam excertos parciais de informações importantes de prescrição retiradas dos manuais do médico. (Cópias dos manuais do paciente e do médico da Terapia VNS (*VNS Therapy*™) estão disponíveis em www.livanova.com). As informações não se destinam a substituir um entendimento completo e preciso do material apresentado em todos os manuais do médico para o Sistema Terapia VNS (*VNS Therapy*™) e seus componentes nem representam a divulgação completa de todas as informações pertinentes sobre o uso deste produto, complicações potenciais de segurança ou resultados de eficácia.

©2021 LivaNova USA, Inc., é uma subsidiária integral de LivaNova PLC. Todos os direitos reservados. LivaNova™, SenTiva™ e Terapia VNS (*VNS Therapy*™) são marcas registradas de LivaNova USA, Inc. Marcas registradas estrangeiras correspondentes também poderão ser registradas ou pendentes.

IM-7601127-EPI

CE 0344



Epilepsia
Farmacorresistente

Terapia VNS
(*VNS Therapy*™)

Otimizando os
resultados do
tratamento

Eficácia da
Terapia VNS
(*VNS Therapy*™)

Segurança e
Tolerância

Dispositivos de
Terapia VNS
(*VNS Therapy*™)

Terapia
Comprovada

Informações
de Segurança

Referências


1. Kwan, P., et al, (2010) *Epilepsia*. 51:1069-1077.
2. Chen, Z., et al, (2018) *JAMA Neurol*. 75(3): 279-286.
3. Brodie, MJ., et al, (2012) *Neurology*. 78:1548-1554.
4. Mula, et al, (2019) *Epilepsia*. 60(6):1114-1123.

Referências

1. Alexopoulos, AV., (2013) *Epileptology*. 1:38-42.
2. Tian, (2016) *Epilepsy Behav*. Aug;61:210-7.
3. Garcia, ME., *et al*, (2015) *Epilepsy Research*. 110:157-165.
4. Nehra, A., *et al*. (2013) *Act Nerv Super*. 55:112.
5. Trinka, E., *et al*. (2013) *Epilepsia*. 54(3):495–501.
6. Soleman, J., *et al*, (2018) *Epilepsy Behav*. 88:139-145.

Referências

1. Kwan, P., *et al.* (2010) *Epilepsia*. 51(6):1069-77.
2. Jobst, BC., (2009) *Epilepsia* 50 (Suppl. 8): 61-56.
3. Kossoff, EH., *et al.* (2007) *Epilepsia*.48(1): 77-81.
4. Kwan, P, Sperling, MR. (2009) *Epilepsia*. 50(Suppl. 8): 57-62.
5. Gilliam, F., (2002) *Neurology*. 58 (Suppl. 5): S9-S19.
6. Faught, RE., *et al.* (2009) *Epilepsia*. 50(3): 501-509.



Referências

1. VNS Therapy System Physician’s Manual (January 2021).
2. Patient’s Manual for Epilepsy (2020).
3. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. (1995) *Neurology*. 45(2):224-230.
4. Handforth, A., *et al*, (1998) *Neurology*. 51:48-55.

Referências

- 1. National Institute for Health and Care Excellence (2012) Epilepsies: diagnosis and management. NICE guideline (CG137). Updated 2021.

Referências

1. Roosevelt, RW, *et al.* (2006) *Brain Res.* 1119:124–32.
2. Ben-Menachem., E, *et al.* (1995) *Epilepsy Res.* 20:221–7.
3. Henry TR., *et al.* (2004) *Epilepsia.* 45:1064–70.
4. Koo, BJ., (2001) *Clin Neurophysiol.* 18:434–41.
5. Bona, B., *et. al.* (2016) *J Physiol.* 594:5781–90.

Referências

1. VNS Therapy System Epilepsy Physician's Manual, OUS version January 2021.

Referências

1. VNS Therapy System Epilepsy Physician's Manual, OUS version January 2021.
2. Bialer, *et al.* (2017) *Epilepsy Research* 130:27–36.

Referências

1. Hamilton, P., *et al.* (2018) *Seizure* 58:120-126.

Referências

1. Thompson, EM., *et al.* (2012) *J, Neurosurg Pediatr* 10(3):200-5.
2. Rossignol, E., *et al.* (2009) *Seizure* 18(1):34-7.
3. Terra, VC., *et al.* (2013) *Epilepsy Behav* 31:329-33.
4. Elliott RE., *et al.* (2011) *J Neurosurg Pediatr.* 7(5):491-500.

Referências

1. Labar, DR., (2004) *Seizure* 13:392-398.
2. Chayasirisobhon, S., et al. (2015) *J Neurol Neurophysiol* 6:1.
3. De Herdt, V., et al. (2007) *Eur J Paediatr Neurol.* 11:261-9.
4. Elliott, R., et al. (2011) *Epilepsy Behav* 20(3):478-83.

Referências

1. Elliott, RE., *et al*, (2011) *Epilepsy & Behavior*. 20; 478–483.

Referências

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2020) Tuberous Sclerosis Fact Sheet. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Tuberous-Sclerosis-Fact-Sheet>. Accessed September 2020.
2. Major, P and Thiele, E., (2008) *Epilepsy Behav.* 13(2):357-360.
3. Hajtovic, S. et al. (2022) *J Neurosurg Pediatr.* 18:1-14.
4. Orphanet. (2020) Lennox Gastaut syndrome. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2382. Accessed September 2020.
5. Goldsmith, I., et al, *Epilepsia.* 41(4):395-399.
6. Dibué, M., et al, (2021) *Acta Neurol Scand.* 2021 May;143(5):497-508.
7. Wu, YW, et al., (2015) *Pediatrics.* 136:e1310–1315.
8. Dravet, C., (2001) *Epilepsia.* 52(Suppl. 2):3-9.

Referências

1. Orosz, I., et al. (2014) *Epilepsia* 55(10):1576-84.

Referências

1. Helmers, *et al.* (2011) *Epilepsy Behav*; 22:370-5.



Morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP) - Até agosto de 1996, 10 mortes súbitas e inesperadas (definitivas, prováveis e possíveis) foram registrado entre os 1.000 pacientes implantados e tratados com a Terapia VNS (*VNS Therapy™*). Nesse período, esses pacientes acumularam 2.017 paciente-anos de exposição. Algumas dessas mortes podem representar crises mortais em que a apreensão não foi observada, à noite, por exemplo.

Este número representa uma incidência de 5,0 definida, provável e possível SUDEP mortes por 1.000 pacientes-ano.

Uma atualização foi realizada com dados de pacientes dos EUA até fevereiro de 2005. Os dados incluem 31.920 pacientes com VNS rastreados com 81.918 pacientes-ano de implante experiência. A contagem total de mortes durante este período foi de 733, indicando uma mortalidade de 8,9 óbitos por 1.000 pacientes-ano. Destas 733 mortes, 387 foram considerados “definitivamente não SUDEP”, 112 como “possível SUDEP” e 234 ser inclassificável por falta de informação. Se combinados, esses dois últimos categorias indicam que a taxa SUDEP mais alta possível é de 4,2 por 1.000 pacientes-ano, que é marginalmente menor do que o observado anteriormente.

Embora esta taxa exceda o esperado em uma população saudável (não epilética) pareado por idade e sexo, está dentro da faixa de estimativas para epilepsia pacientes que não receberam estimulação do nervo vago, variando de 1,3 mortes por SUDEP para a população geral de pacientes com epilepsia, para 3,5 (para provável) para uma população de ensaio clínico de drogas antiepilépticas (DAE) recentemente estudada semelhante à coorte clínico da Terapia VNS (*VNS Therapy™*), para 9,3 para pacientes com epilepsia farmacorresistente que eram candidatos à cirurgia de epilepsia.

Referências

1. Hirfanoglu, T., *et al*, (2018) *Epilepsy & Behavior*; 81: 33–40
2. Ravan, M., *et al*, (2017) *IEEE Feb*; 64(2):419–428
3. Poh, MZ., *et al*, (2012) *Neurology*; 78:1868–1876
4. Bruno, E., *et al*, (2018) *Seizure Dec*; 63:7–13
5. Nei, M., *et al*, (2004) *Epilepsia*; 45(4):338–345
6. Myers, KA., *et al*, (2018) *Epilepsia*; 59:1372–1380
7. DeGiorgio, CM., *et al*, (2017) *Front. Neurol*; 8:473

Referências

1. Hirfanoglu, T., *et al*, (2018) *Epilepsy & Behavior*; 81: 33–40
2. Ravan, M., *et al*, (2017) *IEEE Feb*; 64(2):419-428
3. Ryvlin, P., *et al*. (2018) *Epilepsia*; 00:1–13

Referências

1. Helmers, SL., et al. (2012) *J Europ Paed*;16(5):449-458.

Referências

1. Spinder, *et al*, (2019) Seizure: *Eur J Epil.* 69:77-79.
2. Assenza, *et al*, *Neurological Sciences* (2020) 41:3075-3084

Referências

1. Ryvlin, P., et al, (2014) *Epilepsia*. 55(6):893-900.

Referências

1. Orosz, I., et al. (2014) *Epilepsia* 55(10):1576-84.

Referências

1. Englot, DJ., *et al.* (2017) *Epilepsy & Behavior* 66:4-9.

Referências

1. Ben-Menachem, EJ., (2001) *Clin Neurophysiol* 18(5):415-8.
2. Morris, GL., 3rd *et al.* (1999) *Neurology* 53(8):1731-5.
3. Heck, C., *et al.* (2002) *Neurology* 59(6 Suppl 4):S31-7.

Referências

1. VNS Therapy System Physician's Manual (January 2021).

×

Referências

1. Data on File, LivaNova, Houston, TX.
2. The number of publications/clinical trials on www.pubmed.com , while searching for a. “Vagus nerve stimulation” OR “Vagal nerve stimulation” OR “VNS” AND “Epilepsy” NOT “Auricular” ; b. “deep brain stimulation” OR “DBS” AND “Epilepsy”; c. “Responsive neurostimulation” OR “RNS” AND “Epilepsy”

Referências

1. Elliott, RE., *et al.*, (2011) *Epilepsy & Behavior*. 20; 478–483.
2. Orosz, I., *et al.* (2014) *Epilepsia* 55(10):1576-84.
3. Helmers, *et al.* (2011) *Epilepsy Behav*; 22:370-5.
4. Ben-Menachem, EJ., (2001) *Clin Neurophysiol* 18(5):415-8.
5. Morris, GL., 3rd *et al.*, (1999) *Neurology* 53(8):1731-5.