



**CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE
2012 N. 189**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto legislativo 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 ottobre 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio al 31 agosto 2020 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 15 – 17 luglio 2020;

Vista la variazione EMEA/H/C/004835/T0001 approvata con Decisione della Commissione n. 7084 del 9 ottobre 2020, pubblicata nel Registro Comunitario il 12 ottobre 2020, di trasferimento di titolarità della autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco ZEPOSIA;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 25/09/2020 (protocollo MGR/105123/P, con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ZEPOSIA (ozanimod);

DETERMINA

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- ZEPOSIA

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'articolo 12, comma 5-ter, del decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 16/11/2020

Il Dirigente
(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione**ZEPOSIA****Codice ATC - Principio Attivo: L04AA Ozanimod****Titolare:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG**Cod. Procedura** EMEA/H/C/004835/0000**GUUE** 30/10/2020

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Zeposia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla (SM).

Uso orale.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1442/001	AIC:048818013	/E	In base 32:	1GKTUX
0,23 MG + 0,46 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALLUMINIO) - CONFEZIONE PER L'INIZIO DEL TRATTAMENTO: 7 CAPSULE (4 X 0,23 MG + 3 X 0,46 MG)				
EU/1/20/1442/002	AIC:048818025	/E	In base 32:	1GKTVP
0,92 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALLUMINIO) - 28 CAPSULE				
EU/1/20/1442/003	AIC:048818037	/E	In base 32:	1GKTVP

0,92 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - BLISTER (PVC/PCTFE/ALLUMINIO) - 98 CAPSULE

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Zeposia® in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Zeposia è in commercio, tutti gli operatori sanitari che intendono prescrivere Zeposia ricevano un Pacchetto informativo per gli operatori sanitari, contenente:

- informazioni su dove reperire il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) più recente
- lista di controllo per gli operatori sanitari
- guida per il paziente/caregiver
- scheda-promemoria per le pazienti specifica per la gravidanza.

Lista di controllo per gli operatori sanitari

La lista di controllo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Aumento graduale della dose all'inizio del trattamento
 - iniziare il trattamento con 0,23 mg una volta al giorno nei giorni 1-4, poi aumentare la dose a 0,46 mg una volta al giorno nei giorni 5-7. Dopo i 7 giorni di aumento graduale della dose, la dose di mantenimento è di 0,92 mg una volta al giorno, a partire dal giorno 8.
- Ripresa della terapia dopo l'interruzione del trattamento
 - lo stesso regime di aumento graduale della dose descritto sopra è raccomandato in caso di interruzione del trattamento per:
 - 1 giorno o più durante i primi 14 giorni di trattamento;
 - più di 7 giorni consecutivi tra il giorno 15 e il giorno 28 di trattamento;
 - più di 14 giorni consecutivi dopo il giorno 28 di trattamento.
- Qualora la durata dell'interruzione del trattamento sia inferiore a quanto sopra riportato, il trattamento deve continuare con la dose successiva, come previsto.
- Requisiti di monitoraggio all'inizio del trattamento:

Prima della prima dose

- eseguire un elettrocardiogramma (ECG) basale prima della prima dose di Zeposia;
- considerare i risultati dei test della funzionalità epatica recenti (eseguiti negli ultimi 6 mesi) per i livelli di transaminasi e bilirubina;
- considerare un esame emocromocitometrico recente (eseguito negli ultimi 6 mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia per la SM), compresa la conta linfocitaria;
- disporre una valutazione oftalmologica prima di iniziare il trattamento con Zeposia in pazienti con diabete mellito, uveite o retinopatia;
- prima di iniziare il trattamento con Zeposia, nelle donne in età fertile deve essere confermato l'esito negativo del test di gravidanza.

Fino a 6 ore dopo la prima dose per i pazienti che richiedono il monitoraggio della prima dose

- Nei pazienti con determinate patologie cardiache preesistenti (frequenza cardiaca a riposo < 55 bpm, blocco AV di secondo grado [tipo I di Mobitz] o anamnesi positiva per infarto miocardico o insufficienza cardiaca)
 - monitorare per 6 ore dopo la prima dose di Zeposia per rilevare eventuali segni e sintomi di bradicardia sintomatica, con misurazione del battito e della pressione arteriosa ogni ora;
 - eseguire un ECG prima e al termine del periodo di monitoraggio di 6 ore.
- Un monitoraggio prolungato può essere richiesto nelle situazioni seguenti
 - frequenza cardiaca inferiore a 45 bpm;
 - frequenza cardiaca al valore più basso dopo la somministrazione, il che suggerisce la possibilità che la riduzione massima della frequenza cardiaca non si sia ancora verificata;
 - evidenza di nuova insorgenza di blocco AV di secondo grado o superiore all'ECG eseguito 6 ore dopo la somministrazione;
 - intervallo QTc $\geq$ 500 ms

- Quando si inizia il trattamento con Zeposia in pazienti con:
 - Anamnesi positiva per arresto cardiaco, patologia cerebrovascolare, ipertensione non controllata o apnea del sonno severa non trattata, anamnesi positiva per sincope o bradicardia sintomatica ricorrente;
 - significativo prolungamento dell'intervallo QT preesistente (QTc maggiore di 500 ms) o altri rischi di prolungamento del QT, e pazienti trattati con medicinali diversi da beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio che possono potenziare la bradicardia;
 - terapia in corso con medicinali antiaritmici di classe Ia (ad esempio, chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio, amiodarone, sotalolo).

Prima di iniziare il trattamento con Zeposia deve essere consultato un cardiologo, al fine di decidere se sia sicuro iniziare il trattamento con Zeposia e di stabilire la strategia di monitoraggio più adatta.

- Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con Zeposia in pazienti che assumono medicinali noti per ridurre la frequenza cardiaca.

- Zeposia è controindicato in pazienti con:
 - stato di immunodeficienza che predispone a infezioni opportunistiche sistemiche;
 - infezioni severe in atto, infezioni croniche in atto, quali epatite e tubercolosi;
 - tumori maligni in atto;
 - compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C);
 - infarto miocardico (MI), angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca scompensata che ha richiesto il ricovero ospedaliero o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA) negli ultimi 6 mesi;
 - storia clinica o presenza di blocco AV di secondo grado di tipo II o blocco AV di terzo grado o sindrome del seno malato, a meno il paziente non abbia un pacemaker in funzione;
 - durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci;
 - ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Zeposia riduce la conta linfocitaria nel sangue periferico. La conta linfocitaria periferica (CBC) deve essere verificata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento (nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente) e monitorata periodicamente nel corso del trattamento con Zeposia. Il trattamento deve essere interrotto in caso di conferma di una conta linfocitaria $< 0,2 \times 10^9/L$, con possibilità di considerarne la ripresa se il livello raggiunge $> 0,5 \times 10^9/L$.

- Zeposia ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti al rischio di infezione, incluse infezioni opportunistiche, e può aumentare il rischio di sviluppare tumori maligni, compresi quelli cutanei. I pazienti devono essere attentamente monitorati, in particolare quelli che presentano patologie concomitanti o fattori noti, ad esempio, una precedente terapia immunosoppressiva. Se si sospetta questo rischio, si deve considerare l'interruzione del trattamento su base individuale.

- L'inizio del trattamento in pazienti con infezione severa in atto deve essere rinviato fino alla risoluzione dell'infezione. Deve essere considerata l'interruzione del trattamento nel corso di infezioni gravi. Le terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non a base di corticosteroidi non devono essere somministrate in concomitanza, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario.
 - Si raccomanda vigilanza al fine di rilevare eventuali carcinomi basocellulari e altre neoplasie cutanee. Avvertire i pazienti di evitare l'esposizione alla luce solare senza protezione. I pazienti non devono essere sottoposti a concomitante fototerapia con radiazioni UVB o fotochemioterapia PUVA.
- I pazienti devono essere istruiti di segnalare tempestivamente i segni e i sintomi di infezioni al medico prescrittore durante il trattamento con Zeposia e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione.
 - Una tempestiva valutazione diagnostica deve essere eseguita nei pazienti che presentano sintomi di infezione durante il trattamento con Zeposia o nei 3 mesi successivi alla sua interruzione.
 - I medici prescrittori devono prestare attenzione ai sintomi clinici, inclusi sintomi neurologici o psichiatrici inattesi, o ai risultati della RM indicativi di PML. In caso di sospetta PML, si deve eseguire un esame obiettivo e neurologico completo (inclusa la possibilità di eseguire una RM) e il trattamento con Zeposia deve essere interrotto fino a quando non sia esclusa tale eventualità. Qualora la PML sia confermata, il trattamento con Zeposia deve essere interrotto.
 - L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante il trattamento con Zeposia e per i 3 mesi successivi alla sua interruzione. Controllare lo stato degli anticorpi contro il virus varicella-zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un operatore sanitario o senza documentazione di un ciclo completo di vaccinazione contro la varicella. In caso di esito negativo, si raccomanda di eseguire la vaccinazione contro VZV almeno 1 mese prima di iniziare il trattamento con Zeposia.
 - Zeposia è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.
 - Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere confermato l'esito negativo del test di gravidanza. Il test deve essere ripetuto ad opportuni intervalli.
 - Prima di iniziare il trattamento, le donne in età fertile devono essere informate in merito ai rischi di Zeposia per il feto, con l'ausilio della scheda-promemoria per le pazienti specifica per la gravidanza.
 - Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zeposia e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione.
 - Zeposia deve essere interrotto 3 mesi prima di programmare una gravidanza.
 - Durante il trattamento le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia una gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con Zeposia deve essere interrotta.

Deve essere fornita una consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi per il feto associato al trattamento con Zeposia e devono essere eseguiti esami

ecografici.

- È possibile una ripresa dell'attività della malattia quando il trattamento con Zeposia viene interrotto per una gravidanza o perché la paziente intende programmare una gravidanza.
- La funzionalità epatica (livelli di transaminasi e bilirubina) deve essere monitorata ai Mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia con Zeposia e in seguito periodicamente.
- La pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con Zeposia.
- I pazienti che presentano sintomi visivi di edema maculare devono essere sottoposti a valutazione e, in caso di conferma, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto. I pazienti con diabete mellito, uveite o anamnesi positiva per retinopatia devono sottoporsi a una valutazione oftalmologica prima di iniziare il trattamento con ozanimod, nonché a valutazioni di follow-up durante la terapia.
- I medici prescrittori devono fornire ai pazienti/caregiver la guida per il paziente/caregiver e la scheda-promemoria per le pazienti specifica per la gravidanza

Guida per il paziente/caregiver

La guida per il paziente/caregiver deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- cos'è Zeposia e come agisce;
- cos'è la sclerosi multipla;
- i pazienti devono leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento e devono conservarlo nel caso in cui abbiano bisogno di consultarlo durante il trattamento;
- importanza di segnalare le reazioni avverse;
- i pazienti devono disporre di un elettrocardiogramma (ECG) basale prima di ricevere la prima dose di Zeposia;
- Zeposia non deve essere usato se il paziente ha avuto un attacco di cuore, angina, ictus o mini-ictus (attacco ischemico transitorio), o determinati tipi di insufficienza cardiaca grave negli ultimi 6 mesi, oppure se ha determinati tipi di irregolarità o anomalie del battito cardiaco (aritmia); il medico eseguirà un controllo del cuore prima di iniziare il trattamento. L'uso concomitante di medicinali che rallentano la frequenza cardiaca richiede cautela. Pertanto, i pazienti devono comunicare a qualsiasi medico a cui si rivolgono di essere in trattamento con Zeposia;
- per i pazienti con determinate cardiopatie, la frequenza cardiaca deve essere monitorata per 6 ore o più dopo la prima dose di Zeposia, inclusi i controlli del battito e della pressione arteriosa ogni ora. In questi pazienti deve essere eseguito anche un ECG prima e dopo le 6 ore;
- i pazienti devono riferire immediatamente i sintomi indicativi di bassa frequenza cardiaca (come capogiro, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la prima dose di Zeposia;
- i pazienti devono informare il medico prescrittore in caso di interruzione del trattamento, perché potrebbe essere necessario ripetere il regime di aumento graduale della dose iniziale a seconda della durata dell'interruzione e del tempo trascorso dall'inizio del trattamento con Zeposia;

- i pazienti devono riferire ai propri medici qualsiasi sintomo/segno neurologico o psichiatrico inatteso (ad esempio, insorgenza improvvisa di cefalea severa, confusione, crisi convulsive o alterazioni della vista) o un peggioramento neurologico accelerato;
- si raccomanda di eseguire la vaccinazione contro il virus varicella-zoster (varicella) 1 mese prima di iniziare il trattamento con Zeposia se il paziente non è protetto e desidera proteggersi da tale virus;
- segni e sintomi di infezione, che devono essere immediatamente riferiti al medico prescrittore durante il trattamento con Zeposia e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione;
- eventuali sintomi di compromissione della vista devono essere immediatamente riferiti al medico prescrittore durante il trattamento con Zeposia e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione;
- Zeposia non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Le donne in età fertile devono:
 - essere informate dei rischi gravi per il feto;
 - risultare negative al test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Zeposia. Il test deve essere ripetuto a opportuni intervalli;
 - essere informate della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zeposia e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione;
 - essere informate della possibile ripresa dell'attività della malattia quando il trattamento con Zeposia viene interrotto per una gravidanza o perché si intende programmare una gravidanza;
 - riferire immediatamente al medico prescrittore un'eventuale gravidanza (intenzionale o non intenzionale) durante il trattamento con Zeposia e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione. Deve essere offerta la possibilità di eseguire esami ecografici, se necessario;
- un test della funzionalità epatica deve essere eseguito prima di iniziare il trattamento; il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere eseguito ai Mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia con Zeposia e in seguito periodicamente;
- la pressione sanguigna deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con Zeposia;
- Zeposia può aumentare il rischio di tumore della pelle. I pazienti devono limitare l'esposizione alla luce solare e alla luce UV (ultravioletta) indossando indumenti protettivi e applicando una regolare protezione solare (con elevato fattore di protezione).

Scheda-promemoria per le pazienti specifica per la gravidanza

La scheda-promemoria per le pazienti specifica per la gravidanza (per le donne in età fertile) deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Zeposia è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci;
- i medici forniranno consulenza prima di iniziare il trattamento, e in seguito periodicamente, riguardo al rischio teratogeno di Zeposia e alle azioni richieste per minimizzarlo;
- le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zeposia e per 3 mesi dopo la sua interruzione;
- deve essere eseguito un test di gravidanza, il cui esito negativo deve essere verificato dal

medico prescrittore prima di iniziare il trattamento. Il test deve essere ripetuto a opportuni intervalli;

- se una donna inizia una gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con ozanimod deve essere interrotta. Deve essere fornita una consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi per il feto associato al trattamento con Zeposia e devono essere eseguiti esami ecografici;
- Zeposia deve essere interrotto 3 mesi prima di programmare una gravidanza;
- è possibile una ripresa dell'attività della malattia quando il trattamento con Zeposia viene interrotto per una gravidanza o perché si intende programmare una gravidanza.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione da parte dei centri specialistici per la sclerosi multipla individuati dalle Regioni (RNRL).