B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Voxzogo 0,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Voxzogo 0,56 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Voxzogo 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
vosoritide

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato in lei o suo figlio durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se lei/suo figlio ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o suo figlio. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se lei/suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Voxzogo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Voxzogo
3. Come usare Voxzogo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Voxzogo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Voxzogo e a cosa serve

Cos'è Voxzogo
Voxzogo contiene il principio attivo vosoritide. È simile a una proteina dell'organismo, chiamata peptide natriuretico di tipo C (CNP). Vosoritide è prodotto con tecnologia ricombinante, che si avvale di batteri che sono stati modificati per includere il gene per la produzione della proteina.

A cosa serve Voxzogo
Questo medicinale è usato per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti a partire dai 2 anni di età le cui ossa si stanno ancora sviluppando. L'acondroplasia è una malattia genetica che influisce sulla crescita di quasi tutte le ossa del corpo, incluse quelle del cranio, della colonna vertebrale, delle braccia e delle gambe, determinando una statura molto bassa di aspetto caratteristico.

Il prodotto è indicato solo in caso di acondroplasia causata dalle mutazioni del gene *FGFR3* confermate dall'analisi genetica.

Come agisce Voxzogo
Il principio attivo di Voxzogo agisce direttamente sui punti di crescita delle ossa, per favorire una nuova crescita ossea.

2. Cosa deve sapere prima di usare Voxzogo

Non usi Voxzogo
- se lei/suo figlio è allergico a vosoritide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Voxzogo:
- se lei/suo figlio ha una malattia cardiaca significativa o problemi di pressione sanguigna
- se lei/suo figlio sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che riducono la pressione sanguigna

Se una qualsiasi delle suddette condizioni si applica al suo caso o a quello di suo figlio o se non è sicuro, si rivolga al medico prima di usare Voxzogo.

Effetti sulla pressione sanguigna
Voxzogo può ridurre la pressione sanguigna. Di conseguenza, è possibile che avverta capogiro, nausea o stanchezza. La pressione sanguigna generalmente torna alla normalità entro 90 minuti dall'iniezione di Voxzogo. Se compaiono questi effetti e sono gravi, informi il medico.
Bere molti liquidi al momento dell'iniezione potrebbe ridurre la probabilità di questi effetti. Si raccomanda che i pazienti consumino uno spuntino leggero e bevano un bicchiere di liquidi (ad es. acqua, latte o succo) circa 30 minuti prima dell'iniezione.

Bambini e adolescenti
Le informazioni sull'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore ai 2 anni sono insufficienti, pertanto non è raccomandato.

Altri medicinali e Voxzogo
Informi il medico se lei/suo figlio sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento
Se lei/sua figlia è trattata con questo medicinale ed è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento.

Guida di veicoli, utilizzo di biciclette e utilizzo di macchinari
Questo medicinale può causare capogiro, sensazione di confusione mentale, stanchezza o nausea poco dopo l'iniezione. In tal caso, non deve guidare, andare in bicicletta, svolgere attività fisica o utilizzare macchinari per circa un'ora dopo l'iniezione o fino a quando non si sente meglio.

Voxzogo contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Voxzogo

L'iniezione di Voxzogo deve essere somministrata dalla persona che si prende cura del paziente. Non inietti Voxzogo a suo figlio finché non avrà ricevuto l'opportuno addestramento da parte di un operatore sanitario.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose
Il medico sceglierà la dose corretta in base al suo peso corporeo o al peso corporeo di suo figlio. Il medico le dirà quanta soluzione iniettabile somministrare. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lei/suo figlio deve consumare uno spuntino leggero e bere un bicchiere di acqua, latte o succo circa 30 minuti prima dell'iniezione. Questo può ridurre gli effetti indesiderati, quali capogiro, stanchezza o nausea (sensazione di malessere).

Come usare Voxzogo
Inietti Voxzogo lentamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

L'iniezione deve essere somministrata approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

Si raccomanda di somministrare l'iniezione in un punto diverso ogni giorno e di non utilizzare la stessa sede per 2 giorni consecutivi. Non inietti il medicinale in nei, cicatrici, voglie o aree in cui la cute sia dolorante, contusa, arrossata o indurita.

Se usa più Voxzogo di quanto deve
Se inietta più Voxzogo di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico.

Se dimentica di usare Voxzogo
Se suo figlio salta una dose, l'iniezione deve essere somministrata se sono trascorse meno di 12 ore dall'orario programmato. Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario della dose programmata, non inietti la dose saltata. Attenda il giorno successivo e continui con la dose abituale alla solita ora.

Se interrompe il trattamento con Voxzogo
Si rivolga sempre al pediatra di suo figlio prima di decidere di interrompere il trattamento. Se lei/suo figlio ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni
Possono interessare **più di 1 persona su 10:**
- vomito
- pressione sanguigna bassa (gli effetti temporanei comprendono capogiro, stanchezza o nausea poco dopo l'iniezione)
- reazioni in sede di iniezione: arrossamento, prurito, infiammazione, gonfiore, formazione di lividi, eruzione cutanea, orticaria, dolore. Le reazioni in sede di iniezione generalmente sono di lieve entità e si risolvono spontaneamente nell'arco di poche ore.

Effetti indesiderati comuni
Possono interessare **fino a 1 persona su 10:**
- nausea
- sensazione di mancamento o confusione mentale e svenimento
- capogiro
- stanchezza
- livelli elevati di fosfatasi alcalina ematica (evidenziati dagli esami del sangue)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se lei/suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5. Come conservare Voxzogo

Conservi questo medicinale **fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo la dicitura "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). **Non congelare**. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Voxzogo può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 30 °C) per un massimo di 90 giorni, ma non oltre la data di scadenza. **Non** rimetta Voxzogo in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente. **Annoti** sulla scatola **la data** di estrazione di Voxzogo dal frigorifero per la conservazione a temperatura ambiente.

Usi Voxzogo subito dopo averlo preparato in soluzione. In ogni caso deve essere somministrato entro 3 ore dalla preparazione. Non usi questo medicinale se la soluzione iniettabile è torbida o contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Voxzogo

- Il principio attivo è vosoritide.
  - Ogni flaconcino da 0,4 mg di polvere ricostituita in una soluzione di 0,5 mL di solvente corrisponde a una concentrazione di 0,8 mg/mL.
  - Ogni flaconcino da 0,56 mg di polvere ricostituita in una soluzione di 0,7 mL di solvente corrisponde a una concentrazione di 0,8 mg/mL.
  - Ogni flaconcino da 1,2 mg di polvere ricostituita in una soluzione di 0,6 mL di solvente corrisponde a una concentrazione di 2 mg/mL.
- Gli altri componenti sono acido citrico (E 330), sodio citrato (E 331), trealosio diidrato, mannitolo (E 421), metionina, polisorbato 80 (E 433).
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Voxzogo e contenuto della confezione

Voxzogo polvere e solvente per soluzione iniettabile è fornito sotto forma di:
- polvere per soluzione iniettabile da bianca a gialla in un flaconcino di vetro e
- un solvente limpido e incolore (acqua per preparazioni iniettabili) per sciogliere la polvere.

Dopo aver sciolto la polvere nel solvente, la soluzione è un liquido limpido, da incolore a giallo.

Ogni scatola contiene:
- 10 flaconcini di Voxzogo
- 10 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili
- 10 aghi monouso singoli
- 10 siringhe monouso singole

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Istruzioni per l’uso

Agenzia Italiana del Farmaco

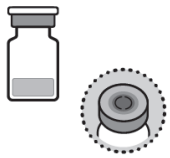
Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

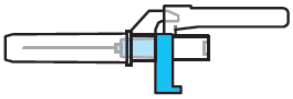
Materiali forniti per l'iniezione di Voxzogo (vedere Figura A)

Figura A

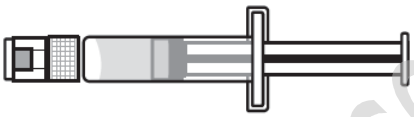
Flaconcino di Voxzogo



Ago per solvente
(l'aletta blu ritrae l'ago)



Siringa di solvente
(contiene acqua per preparazioni iniettabili per la ricostituzione di Voxzogo)



Siringa per l'iniezione



Materiali necessari ma *non* forniti nella confezione (vedere Figura B)

Se non si dispone di questi materiali, rivolgersi al farmacista.

Figura B

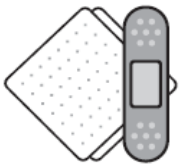
Tamponi imbevuti di alcool



Contenitore per oggetti taglienti e appuntiti



Garza o cerotto



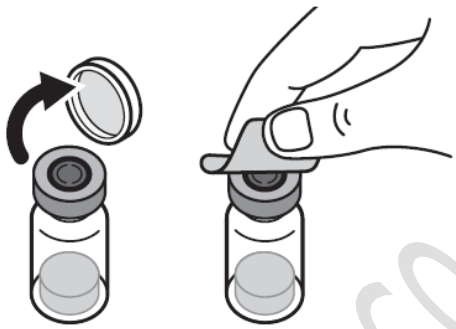
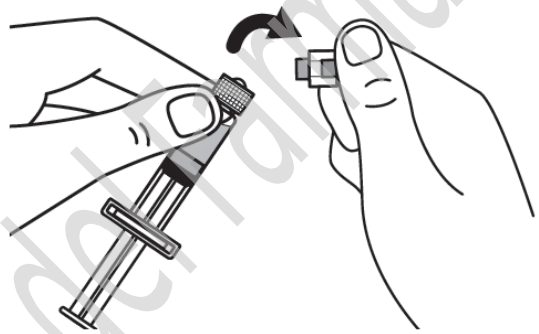
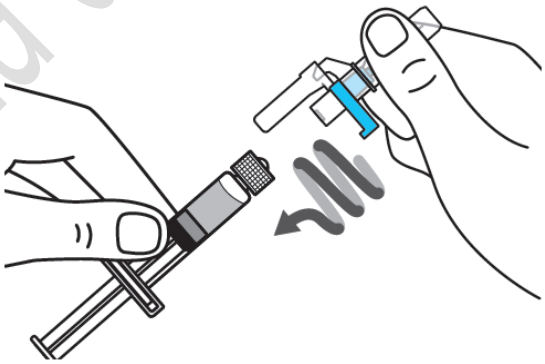
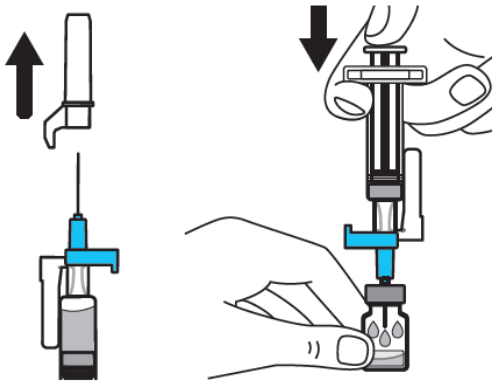
Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

PREPARAZIONE ALL'INIEZIONE

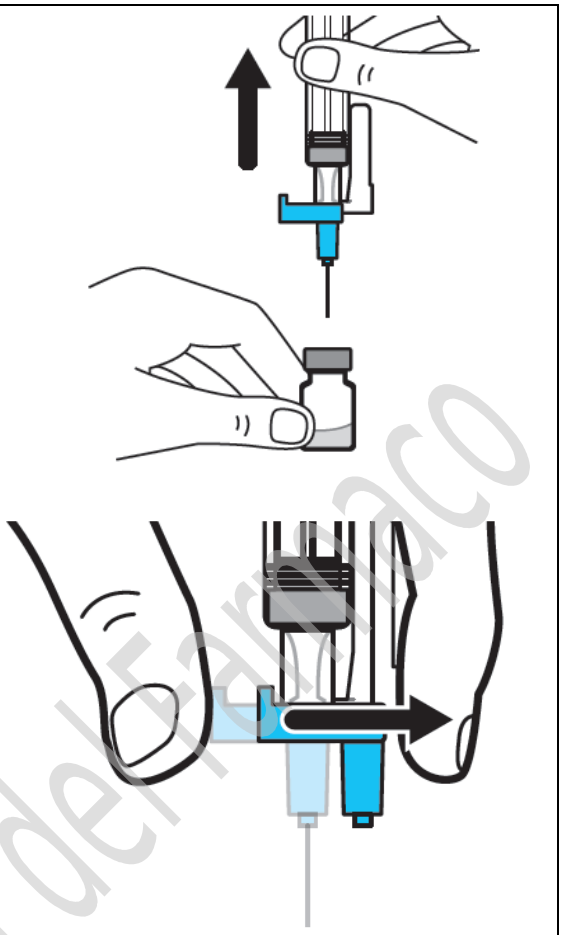
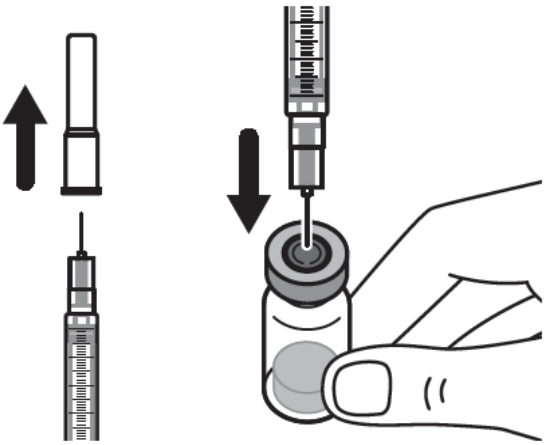
Prima di iniziare, prepari una superficie di lavoro pulita e si lavi le mani.

Fase 1: su una superficie piana e pulita, apra la cappuccio di chiusura del flaconcino e pulisca la parte superiore con un tampone imbevuto di alcool. **Non tocchi il tappo del flaconcino con le dita dopo averlo pulito con un tampone imbevuto di alcool.**	
Fase 2: pieghi delicatamente il cappuccio di chiusura per staccarla dalla siringa di solvente.	
Fase 3: ruoti l'ago per solvente sulla siringa di solvente fino a quando non è più possibile alcuna rotazione.	
Fase 4: tolga il cappuccio dell'ago e inserisca l'ago nel flaconcino, al centro del tappo. Prema lentamente lo stantuffo verso il basso per iniettare tutto il liquido. **Presti attenzione a non premere l'aletta blu fino alla fase 5.**	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

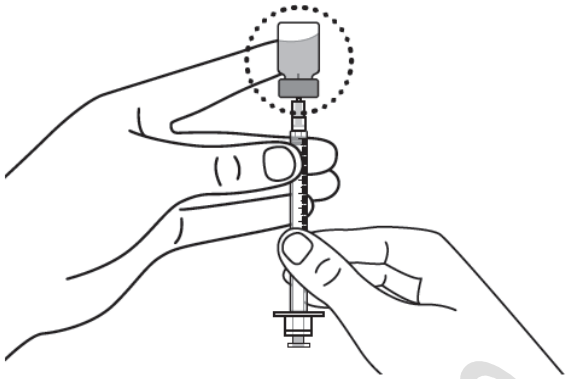
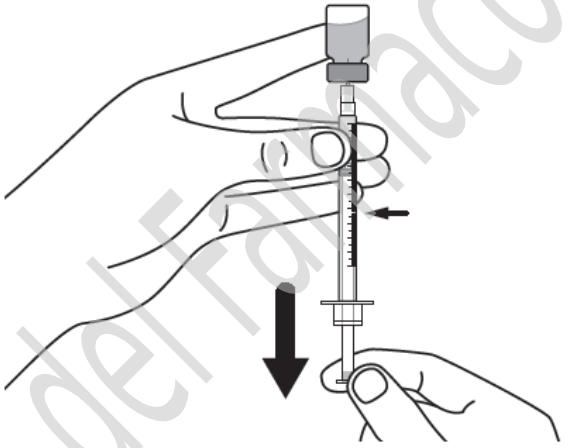
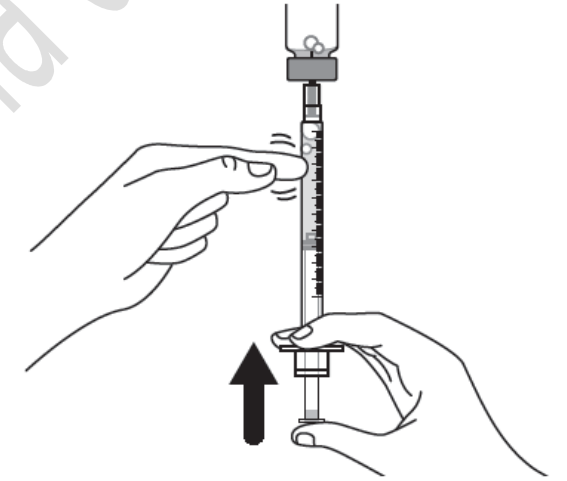
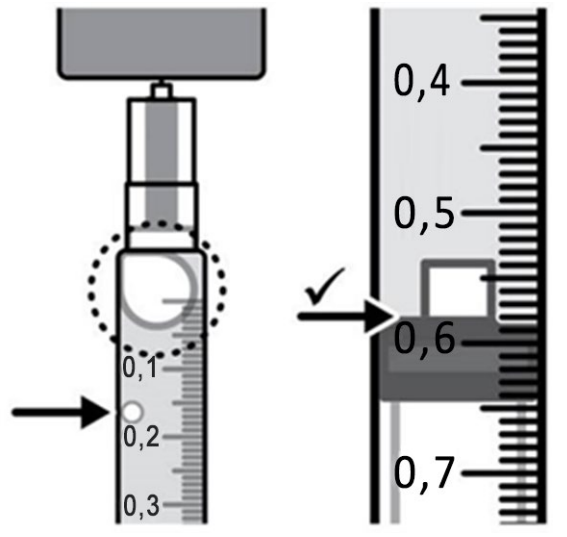
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fase 5: tolga l'ago dal flaconcino, quindi prema l'aletta blu per tirare indietro (ritrarre) l'ago. Getti l'ago e la siringa in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti. Veda la fase 19 e "Come gettare (smaltire) Voxzogo". **Non usi la siringa di solvente per somministrare l'iniezione.** ⚠ **ATTENZIONE: presti attenzione a non toccare la punta dell'ago.**	
Fase 6: ruoti delicatamente il flaconcino fino a quando la polvere si sarà completamente sciolta e avrà ottenuto una soluzione limpida. **Non agiti il flaconcino.** Verifichi che il medicinale sia da trasparente a giallo, non sia torbido e non contenga particelle.	
Fase 7: tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa per iniezione e inserisca l'ago nel flaconcino, al centro del tappo. **Presti attenzione a non piegare l'ago.** ⚠ **ATTENZIONE: non rimetta il cappuccio sull'ago.**	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

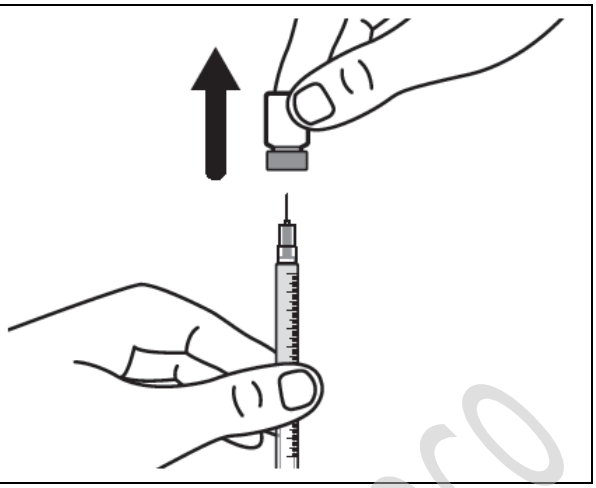
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fase 8: tenga con attenzione il flaconcino e la siringa e capovolga il flaconcino con l'ago ancora inserito. Il flaconcino deve essere in alto. **Presti attenzione a non piegare l'ago.**	
Fase 9: tenga la punta dell'ago nel medicinale e tiri lentamente indietro lo stantuffo per aspirare la dose prescritta nella siringa. **Controlli la quantità da aspirare nelle informazioni di prescrizione.** ⚠ **ATTENZIONE: aspiri la dose prescritta.**	
Fase 10: picchietti delicatamente la siringa per eliminare eventuali bolle d'aria grandi. Quindi spinga **lentamente** le bolle d'aria nel flaconcino.	
Fase 11: ripeta le fasi 9 e 10 fino ad avere nella siringa la dose prescritta corretta, senza bolle d'aria grandi. **Verifichi che la dose nella siringa corrisponda alla dose prescritta. Misuri a partire dalla base dello stantuffo, come illustrato.** ⚠ **ATTENZIONE: elimini eventuali bolle d'aria grandi.** 1 o 2 bolle d'aria piccole sono accettabili. ⚠	

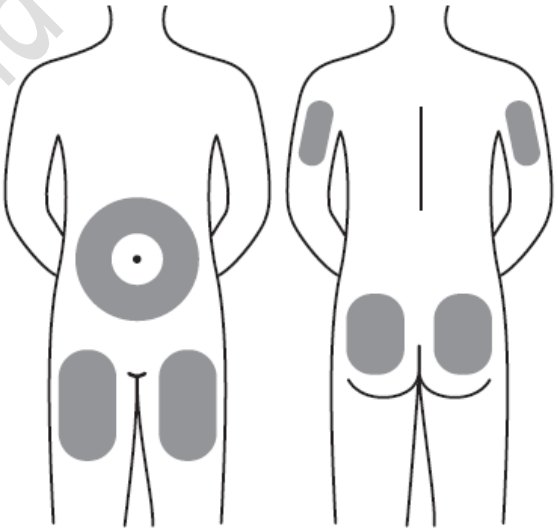
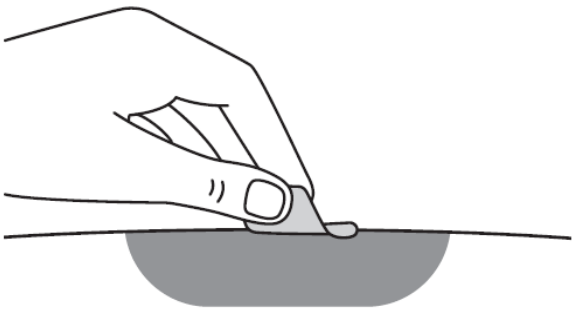
Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fase 12: verifichi che la siringa contenga la dose prescritta, quindi rimuova il flaconcino e si prepari a iniettare la dose. ⚠ **ATTENZIONE:** prima di rimuovere il flaconcino, verifichi che la quantità corrisponda alla dose prescritta.	

SCELTA E PREPARAZIONE DELLA SEDE DI INIEZIONE

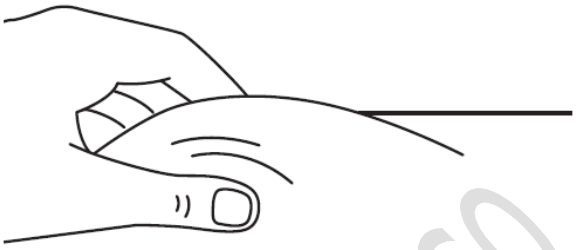
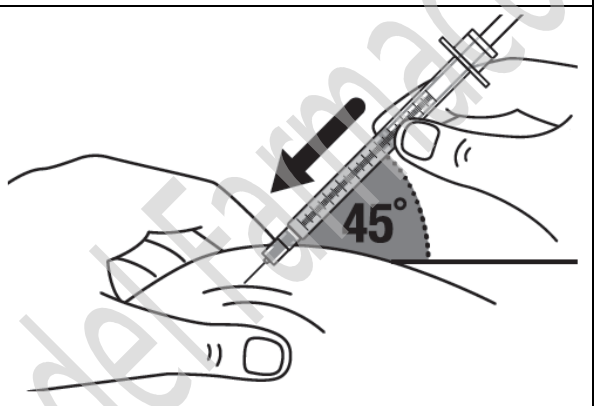
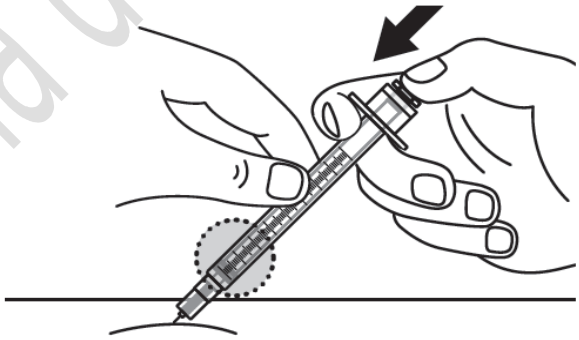
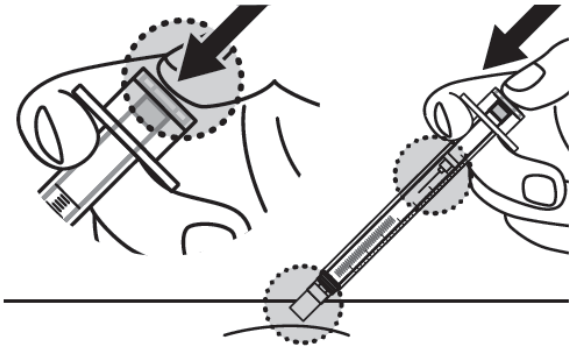
Fase 13: Voxzogo deve essere iniettato esclusivamente nello strato di grasso sotto la pelle (uso sottocutaneo). • Non inietti attraverso gli indumenti. • Non inietti nello stesso punto per due volte consecutive. • Non inietti nella pelle dolorante, contusa, arrossata, indurita o nelle cicatrici.	Sono raccomandate le seguenti sedi per l'iniezione: • **parte posteriore superiore delle braccia** o • **cosce** o • **addome** (a 5 centimetri di distanza dall'ombelico) o • **glutei** 
Fase 14: pulisca la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool e lasci asciugare all'aria. **Non tocchi nuovamente l'area prima di somministrare l'iniezione.**	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

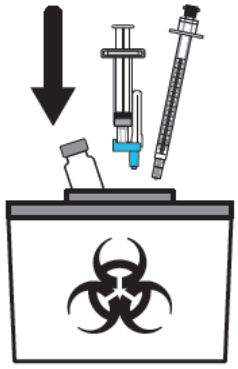
SOMMINISTRAZIONE DELL'INIEZIONE DI VOXZOGO

Fase 15: dopo aver pulito la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool, pizzichi la pelle intorno alla sede di iniezione scelta.	
Fase 16: inserisca rapidamente e completamente l'ago nella pelle, a un angolo di 45 gradi.	
Fase 17: rilasci la piega della pelle e prema lentamente e completamente lo stantuffo. Inietti tutta la dose.	
Fase 18: continui a premere lo stantuffo finché l'ago non si ritrae nella siringa.	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fase 19: getti il flaconcino, le siringhe e gli aghi usati in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti. Per ulteriori informazioni, veda "Come gettare (smaltire) Voxzogo".	

Dopo aver iniettato Voxzogo

- Controlli la sede di iniezione. Se è presente una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione, prema sopra un tampone di garza per qualche secondo o applichi un cerotto.
- **Non** sfreghi la sede di iniezione.
- Verifichi la presenza di eventuali segni di pressione sanguigna bassa, quali capogiro, stanchezza o nausea. Se sono presenti questi sintomi, chiami il medico o un operatore sanitario, quindi si sdrai sulla schiena con dei cuscini sotto le gambe per tenerle sollevate.

Come gettare (smaltire) Voxzogo

Immediatamente dopo l'uso, metta i flaconcini, gli aghi e le siringhe usati o scaduti in un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti.

Se non dispone di un contenitore per oggetti taglienti e appuntiti, può utilizzare un contenitore domestico che:

- sia di plastica resistente
- possa essere chiuso ermeticamente con un coperchio di protezione resistente alle perforazioni, per impedire la fuoriuscita di oggetti taglienti e appuntiti
- rimanga in verticale e sia stabile durante l'uso
- non presenti perdite e
- sia correttamente etichettato per avvisare della presenza di rifiuti pericolosi al suo interno.

Quando il contenitore per oggetti taglienti e appuntiti è quasi pieno, segua le linee guida locali per uno smaltimento corretto.

Non getti alcun medicinale, flaconcini, siringhe e aghi sfusi nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).