

# LA NUOVA DIMENSIONE DELLA CONTRACCEZIONE

*FERRARA, 21/03/2014  
HOTEL OROLOGIO*

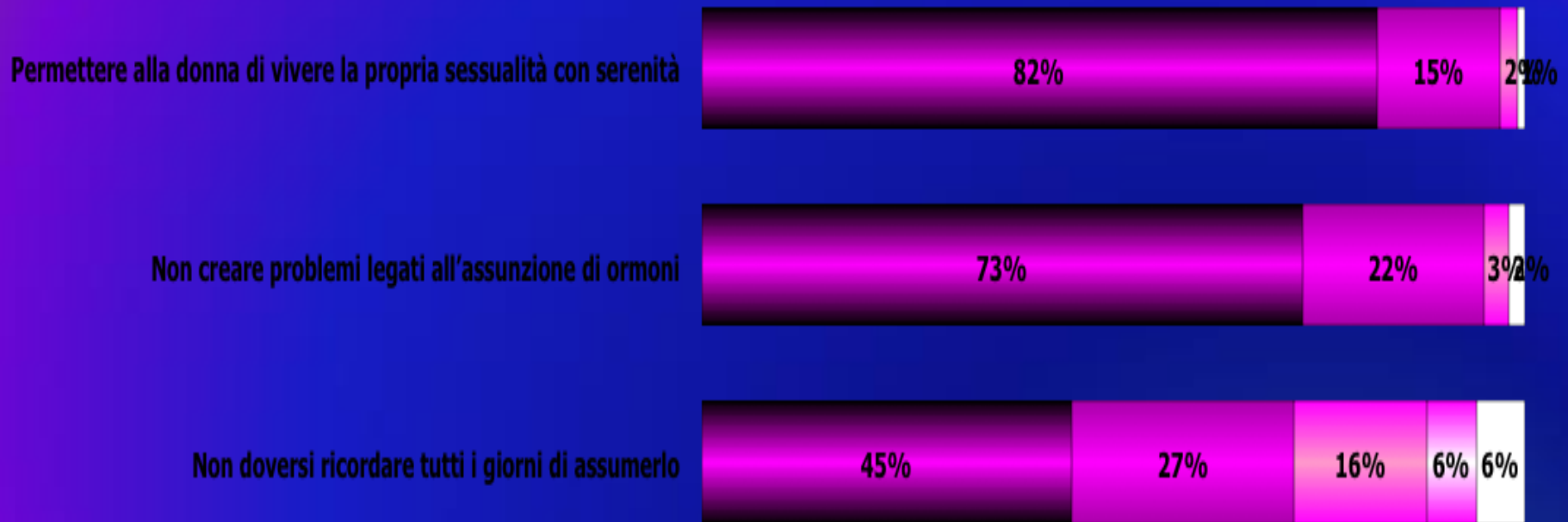
**OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2014**  
*Centro Salute Donna  
Azienda USL Ferrara*




**Dott. Demetrio Costantino**  
**Dirigente Medico I livello**  
**Azienda USL Ferrara**  
**Centro Salute Donna**

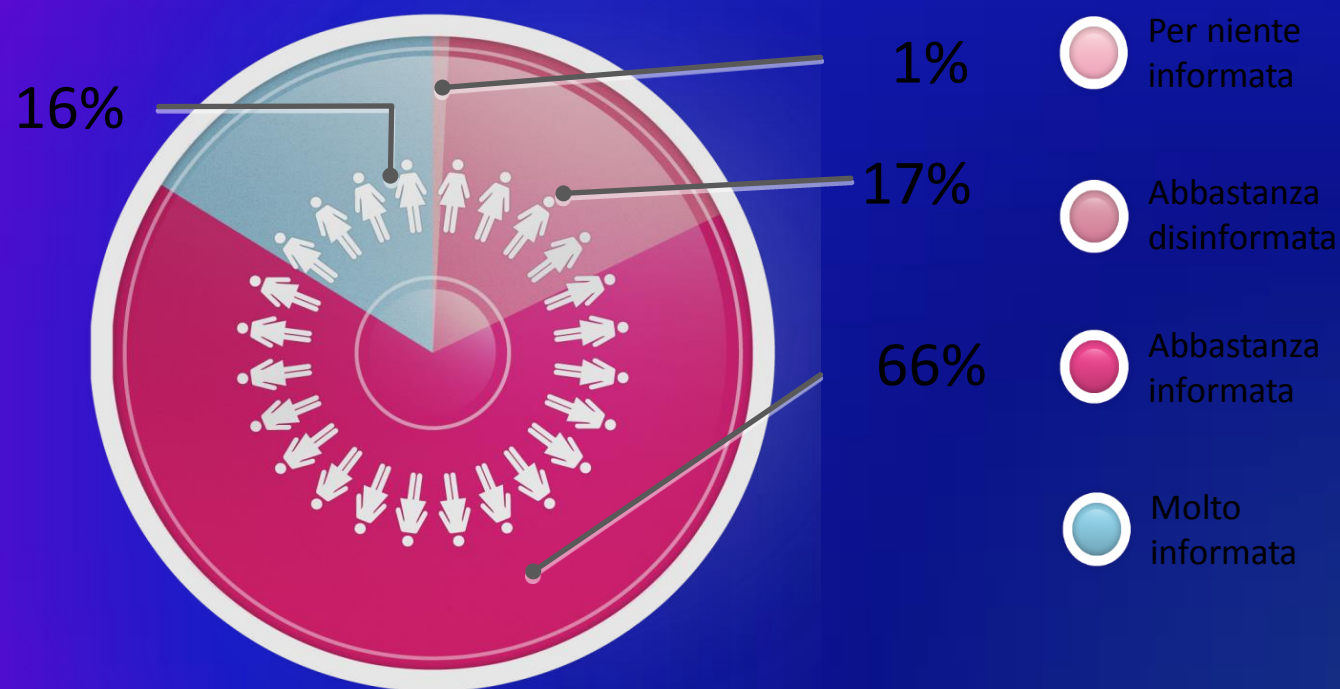
# IL CONTRACCETTIVO IDEALE

Quali caratteristiche dovrebbe avere il contraccettivo ideale?



 % Molto    % Abbastanza    % Così così    % Poco    % Per niente

# Solo il 16% delle donne si ritiene molto informata sui metodi contraccettivi disponibili



# Più del 37% delle donne non è informata sui metodi contraccettivi intrauterini



\* Numbers have been rounded to the nearest full number

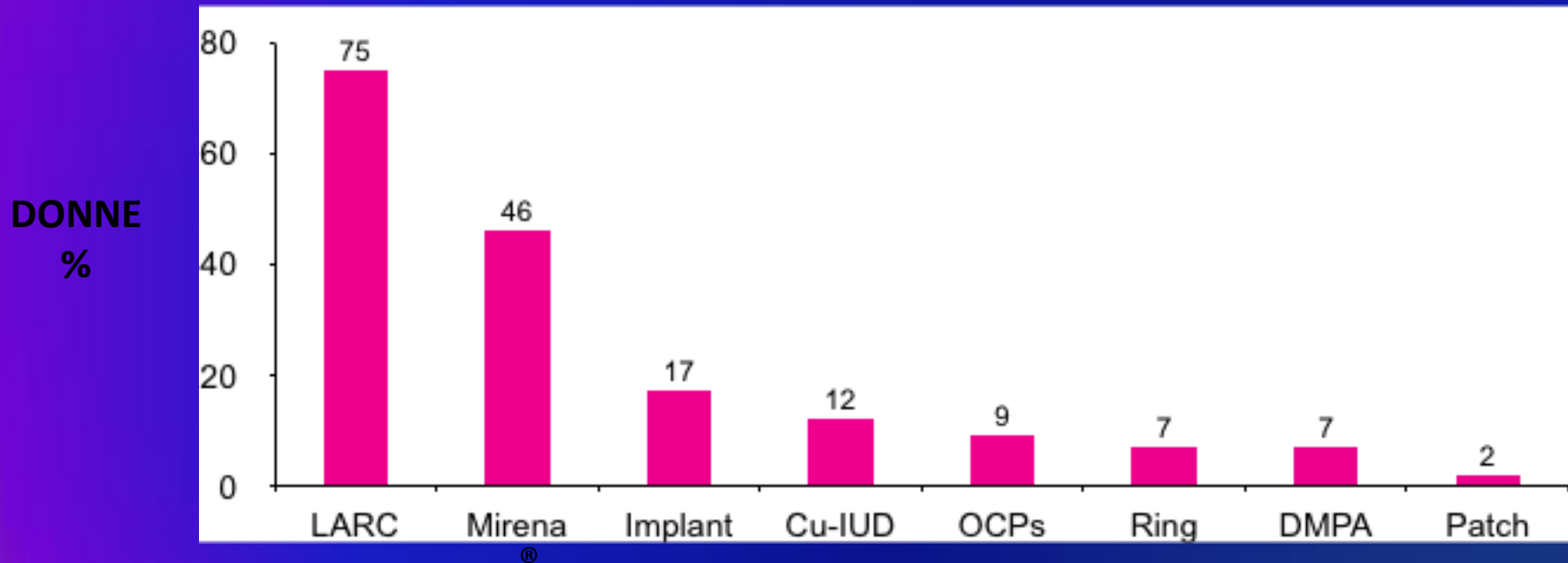
Bayer HealthCare. Data on file. Online survey. A sample of 456 women were interviewed in Italy as part of the global 'Contraception myths and misconceptions' survey of women aged 20-30 years old. Fieldwork carried out by GFK Healthcare. March 2012

Italy

# Accettabilità della contraccezione intrauterina

Il 75% delle donne desidera un metodo a lungo termine

Il 46% preferisce un sistema LNG tra tutti i metodi contraccettivi

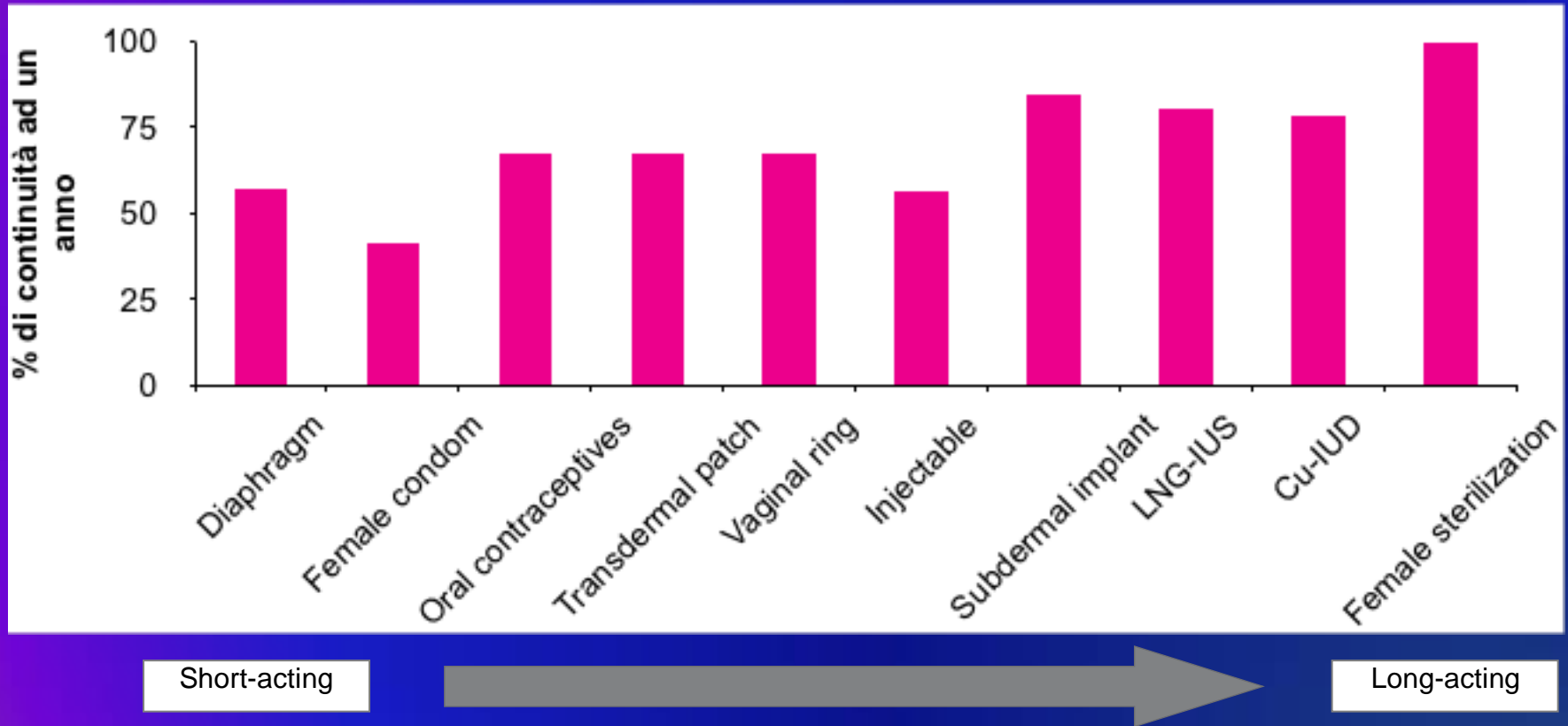


Cu-IUD, copper intrauterine device; DMPA, depot medroxyprogesterone acetate;  
IUC, intrauterine contraception; LARC, long-acting reversible contraception;  
OCPs, oral contraceptive pills

Migliore continuità di utilizzo di metodi contraccettivi a lungo termine



minor rischio gravidanze indesiderate



Cu-IUD, copper intrauterine device; LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system

## Efficacia dei metodi contraccettivi:



I sistemi intrauterini con LNG garantiscono massima efficacia, perché indipendenti dalla compliance

METODO	% DI DONNE CHE HANNO UNA GRAVIDANZA NEL I ANNO DI UTILIZZO	
	Uso tipico*	Uso perfetto†
Nessun metodo‡	85	85
Female condom§	21	5
Diaframma	12	6
Contraccettivi orali: COC/POP	9	0.3
Cerotto transdermico	9	0.3
Anello vaginale	9	0.3
Iniettabile	6	0.2
Cu-IUD	0.8	0.6
Sterilizzazione femminile	0.5	0.5
LNG-IUS: Mirena®	0.2	0.2
Impianto sottocutaneo	0.05	0.05

Aumento dell'efficacia in "uso tipico"



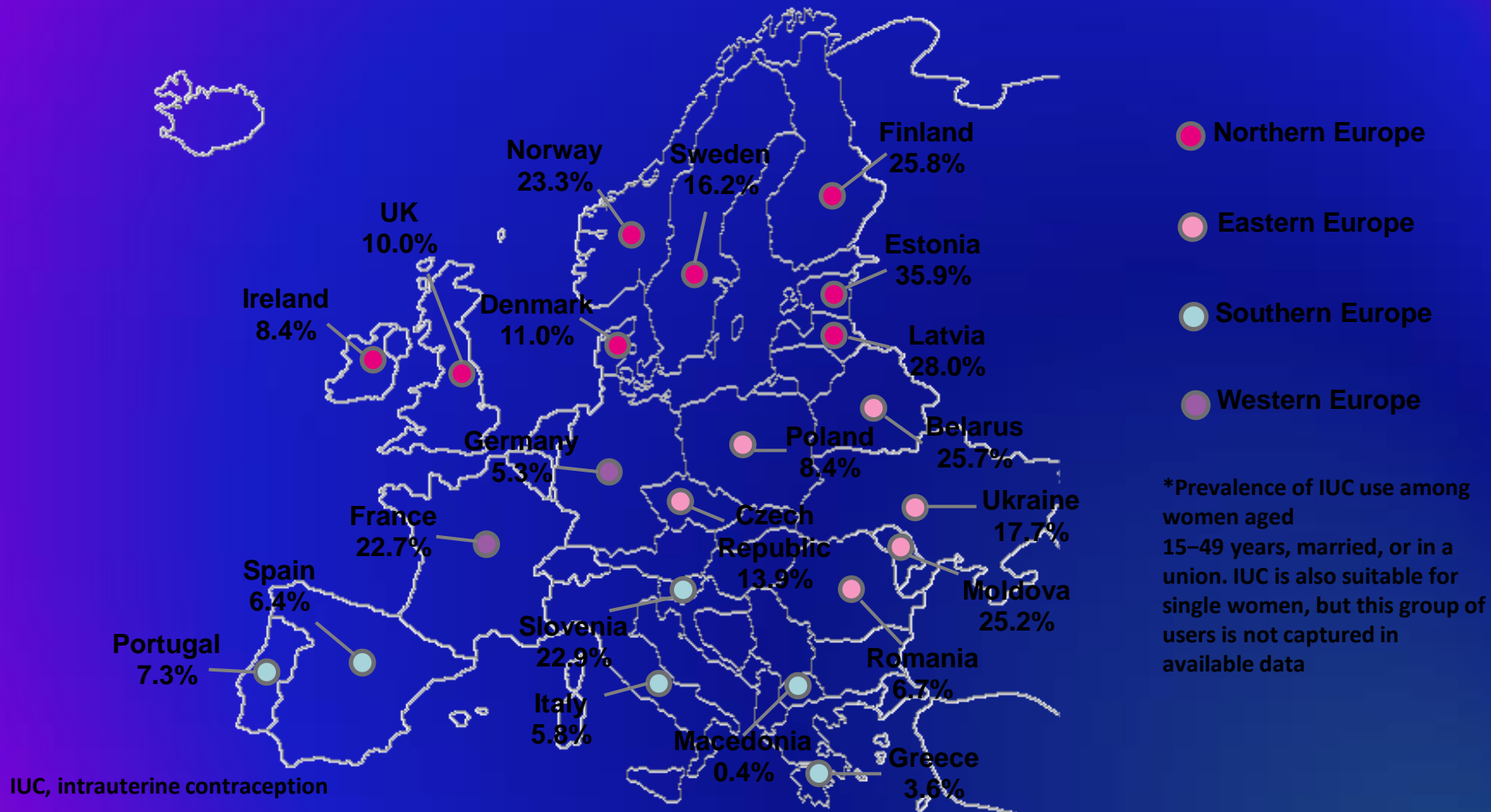
Refer to slide notes for explanatory footnotes \*, †, ‡, § and ||

COC, combined oral contraceptive; Cu-IUD, copper intrauterine device;

LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system; POP, progestin-only pill

# Utilizzo della contraccezione intrauterina in Europa\*

## In Italia 300.000 donne utilizzano la contraccezione intrauterina





**LA SPIRALE O IUD (DALL'INGLESE *INTRA UTERINE DEVICE*) È UNO STRUMENTO CONTRACCETTIVO E INTERCETTIVO; IMPEDISCE LA FECONDAZIONE (CONTRACCEZIONE), OPPURE, LADDOVE QUESTA SIA AVVENUTA, OSTACOLA L'ANNIDAMENTO DELL'EMBRIONE NELL'UTERO.**

**I DISPOSITIVI CONTRACCETTIVI INTRAUTERINI (IUD) HANNO UN'ORIGINE MOLTO LONTANA NEL TEMPO: DERIVANO DA OSSERVAZIONI IN CAMPO VETERINARIO IN CUI SI ERA NOTATO CHE INTRODUCENDO CORPI ESTRANEI NELL'UTERO DI ANIMALI SI DETERMINAVA UNA STERILITÀ TEMPORANEA.**

**GIA NEL MEDIOEVO, E, ANCORA PRIMA IN EGITTO ERA RISAPUTO CHE GRAZIE ALL'INSERIMENTO DI CORPI ESTRANEI COME ANELLI O PICCOLI SASSOLINI IN UTERO SI DIMINUIVANO LE PROBABILITA' DI GRAVIDANZA.**

**SOLO PERÒ DAL 1920 INIZIA UNA SUA STORIA DOCUMENTABILE IN CAMPO UMANO CHE LO RENDERA' SEMPRE PIÙ PICCOLO CONFORTEVOLE ED EFFICACE.**

**LE PRIME SPIRALI ERANO NON MEDICATE ED ERANO COSTITUITE ESCLUSIVAMENTE DA QUEL SUPPORTO PLASTICO CHE OGGI È SOLO UNA PARTE DELLO IUD; QUESTE SPIRALI SONO STATE POI SOPPIANTATE DALLE SPIRALI ATTUALI, INFATTI ESISTONO FONDAMENTALMENTE DUE TIPI DI IUD: LA IUD AL RAME E LA **IUD MEDICATA AL PROGESTERONE.****

# PERCHE' LA CONTRACCEZIONE INTRAUTERINA?



# Razionale per lo sviluppo di Jaydess

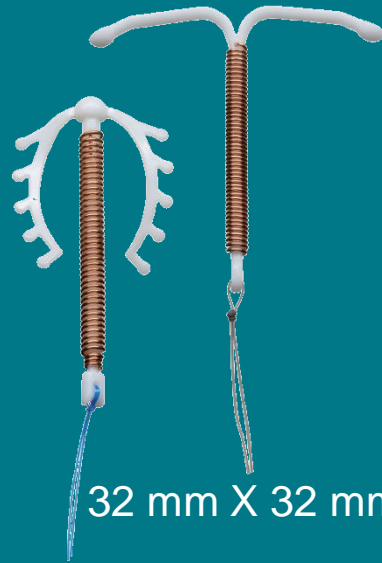


Jaydess, la nuova dimensione nella contraccezione

Il più piccolo contraccettivo intrauterino



32 mm X 32 mm  
Mirena® IUS  
Diametro  
Inseritore 4,4 mm



32 mm X 32 mm  
35 mm X 29 mm  
Copper IUD



28 mm X 30 mm  
Diametro inseritore:  
3,8 mm

# CHE COS'È JAYDESS®?

## JAYDESS® È:

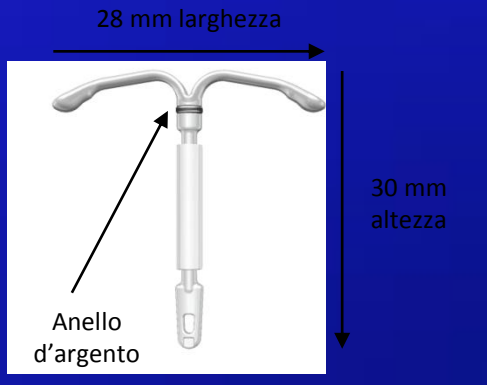
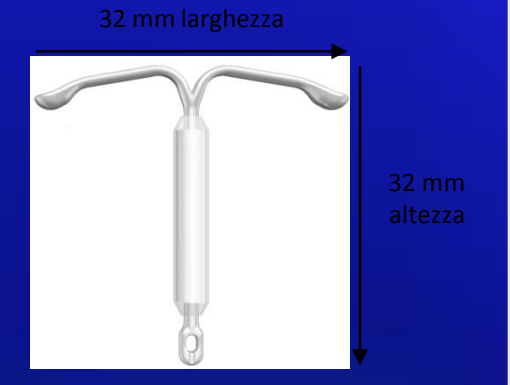
- IL PIÙ PICCOLO LNG-IUS DISPONIBILE<sup>1</sup>
- IL TUBO INSERITORE CON IL DIAMETRO PIÙ PICCOLO TRA GLI IUS (3,80 MM)<sup>2</sup>
- IL LNG-IUS CON LA DOSE INFERIORE DISPONIBILE (RILASCIO INIZIALE *IN VIVO*: 14 µG/GIORNO)
- AUTORIZZATO PER UNA DURATA D'IMPIEGO MASSIMA DI 3 ANNI<sup>1</sup>
  
- CARATTERISTICHE IN COMUNE CON MIRENA®:
  - SENZA ESTROGENI
  - AGISCE PRINCIPALMENTE LOCALMENTE; ESPOSIZIONE SISTEMICA MINIMA AL LEVONORGESTREL<sup>1</sup>



IUS, sistema intrauterino; LNG-IUS a rilascio di levonorgestrel .

1. Jaydess® SmPC, 2012; 2. Gemzell-Danielsson *et al.* 2012

# Jaydess<sup>®</sup>: la nuova dimensione nella contraccezione

	Jaydess <sup>®1</sup>	Mirena <sup>®2</sup>
<b>Dimensioni del corpo a T</b>	 <p>28 mm larghezza</p> <p>30 mm altezza</p> <p>Anello d'argento</p>	 <p>32 mm larghezza</p> <p>32 mm altezza</p>
<b>Diametro del tubo d'inserimento, mm</b>	<b>3.80</b>	<b>4.4</b>
<b>Dosaggio iniziale in vivo di LNG, µg/day</b> (24 gg dopo inserimento)	<b>14 µg</b>	<b>20 µg</b>
<b>Massima durata di utilizzo in anni</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Totale contenuto LNG, mg</b>	<b>13.5</b>	<b>52</b>

# JAYDESS®: RILASCIO INTRAUTERINO *IN VIVO*

- Il rilascio *In vivo* di LNG, è stato calcolato sul contenuto di LNG residuo *ex vivo* dei sistemi rimossi da pazienti che hanno interrotto anticipatamente l'uso di Jaydess® dopo diversi periodi di utilizzo durante lo studio di Fase III1

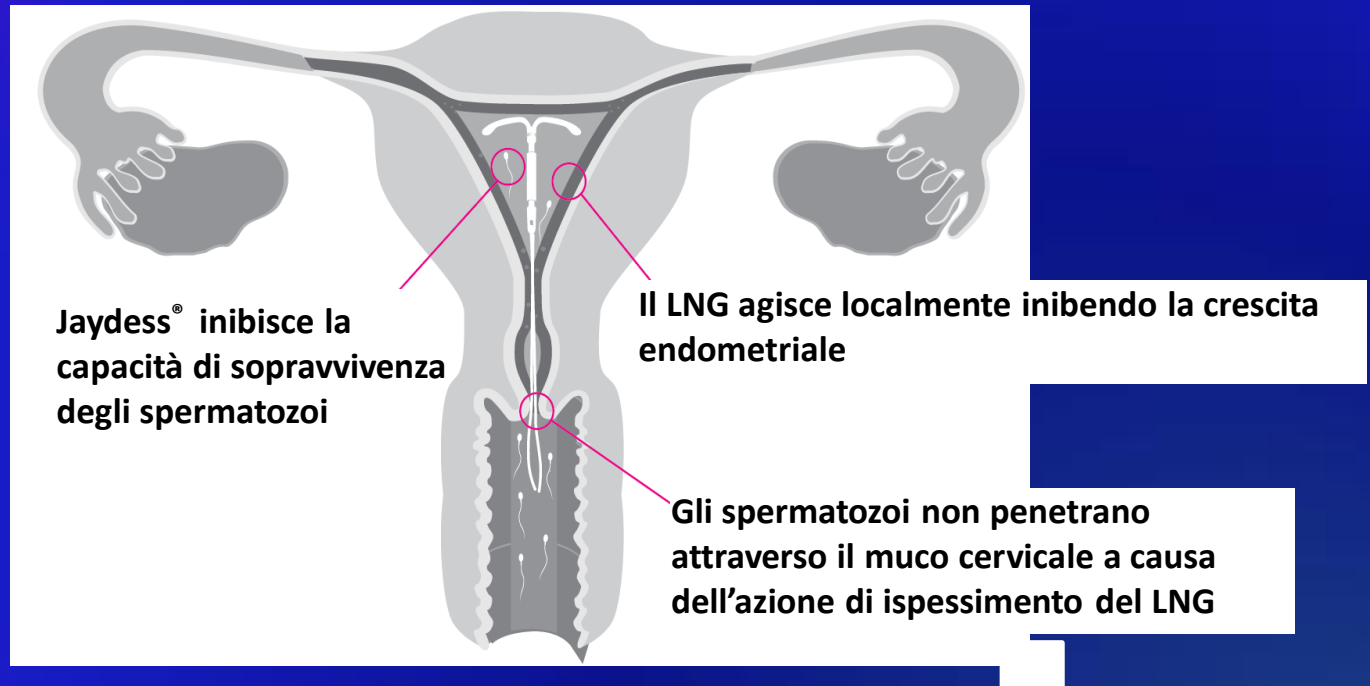
	Rilascio <i>in vivo</i> stimato ( $\mu\text{g}/24$ ore) <sup>2</sup>
24 giorni dopo l'inserimento, cioè il giorno 25 (rilascio iniziale <i>in vivo</i> )	14
60 giorni dopo l'inserimento	10
1 anno dopo l'inserimento	6
3 anni dopo l'inserimento	5
Media nell'arco di 3 anni (durata massima d'impiego)	6

Nota: Poiché il rilascio *in vitro* di Jaydess® diventa più stabile dal Giorno 25 in avanti, il rilascio iniziale *in vivo* è stato calcolato per il Giorno 25, che corrisponde a 24 giorni dopo l'inserimento.

2LNG, levonorgestrel.

# Jaydess<sup>®</sup>: Un'azione locale

- LNG viene rilasciato gradualmente direttamente nella cavità uterina, con un'esposizione sistemica bassa



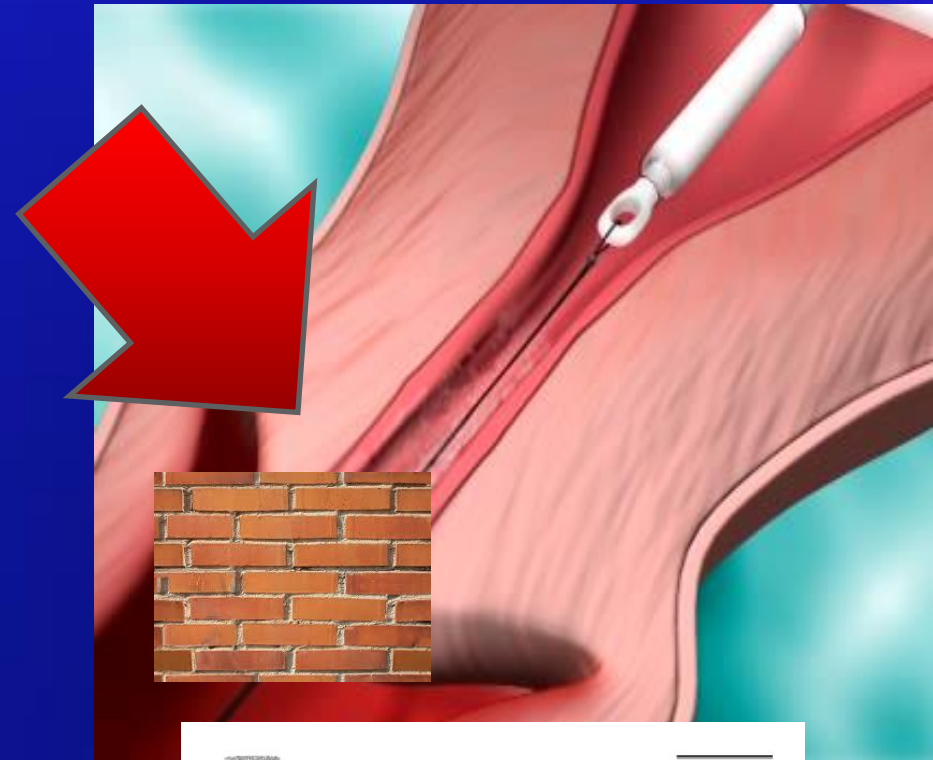


# Esposizione sistemica al levonorgestrel nelle donne che utilizzano Jaydess®

- Jaydess® agisce principalmente localmente
- il LNG viene rilasciato in maniera continua e graduale direttamente nella cavità uterina, determinando una bassa esposizione sistemica
- Un'elevata esposizione locale al farmaco nella cavità uterina determina
  - Un forte gradiente di concentrazione endometrio-miometrio (>100 volte)
  - Basse concentrazioni sieriche di LNG (gradiente endometrio-siero >1.000 volte)
- La concentrazioni sieriche massime di LNG è raggiunta entro 2 settimane dopo l'inserimento.
  - 7 giorni dopo l'inserimento è stata determinata una concentrazione media di LNG di 162 pg/MI
  - Successivamente, le concentrazioni sieriche di LNG diminuiscono nel tempo per raggiungere concentrazioni medie di 59 pg/mL dopo 3 anni

# Test di penetrazione nel muco cervicale in donne utilizzatrici di LNG-IUS e in donne di controllo

- ❖ Test di Kremer di penetrazione degli spermatozoi nel muco cervicale (SCMPT)<sup>1</sup>
- ❖ Il test SCMPT indica l'assenza di penetrazione degli spermatozoi nel muco di donne che usavano Mirena<sup>®</sup> (0% vs 85%  $p=0,001$ )<sup>1</sup>
- ❖ Prelievo di muco cervicale in fase periovulatoria
- ❖ **IL PRINCIPALE MECCANISMO D'AZIONE SEMBRA COSTITUITO DALLA PREVENZIONE DELLA PENETRAZIONE DEGLI SPERMATOZOI NEL MUCO CERVICALE E DALL'INIBIZIONE DEL TRASPORTO DEGLI SPERMATOZOI**



# STUDIO DI FASE III: JAYDESS® È RISULTATA ALTAMENTE EFFICACE, CON UN PEARL INDEX SUI 3 ANNI DI 0.33

IL TASSO DI 0,33 TIENE ANCHE CONTO DELLE ESPULSIONI NON INDIVIDUATE

Time	Relevant exposure, WY	Pearl Index	95% CI
<i>Year 1</i>	<i>1,217.78</i>	<i>0.41</i>	<i>0.13–0.96<sup>a</sup></i>
<i>Year 2</i>	<i>1,015.67</i>	<i>0.30</i>	<i>0.06–0.86<sup>a</sup></i>
<i>Year 3</i>	<i>825.17</i>	<i>0.24</i>	<i>0.03–0.88<sup>a</sup></i>
<i>2 years</i>	<i>2,233.45</i>	<i>0.36</i>	<i>0.15–0.71</i>
<i>3 years</i>	<i>3,058.62</i>	<i>0.33</i>	<i>0.16–0.60</i>

<sup>a</sup>95% CIs overlap

Relevant exposure was calculated from the total exposure minus the time in which back-up contraception (e.g. condoms) was used or sex hormones were taken for other reasons

CI, confidence interval; WY, woman-years

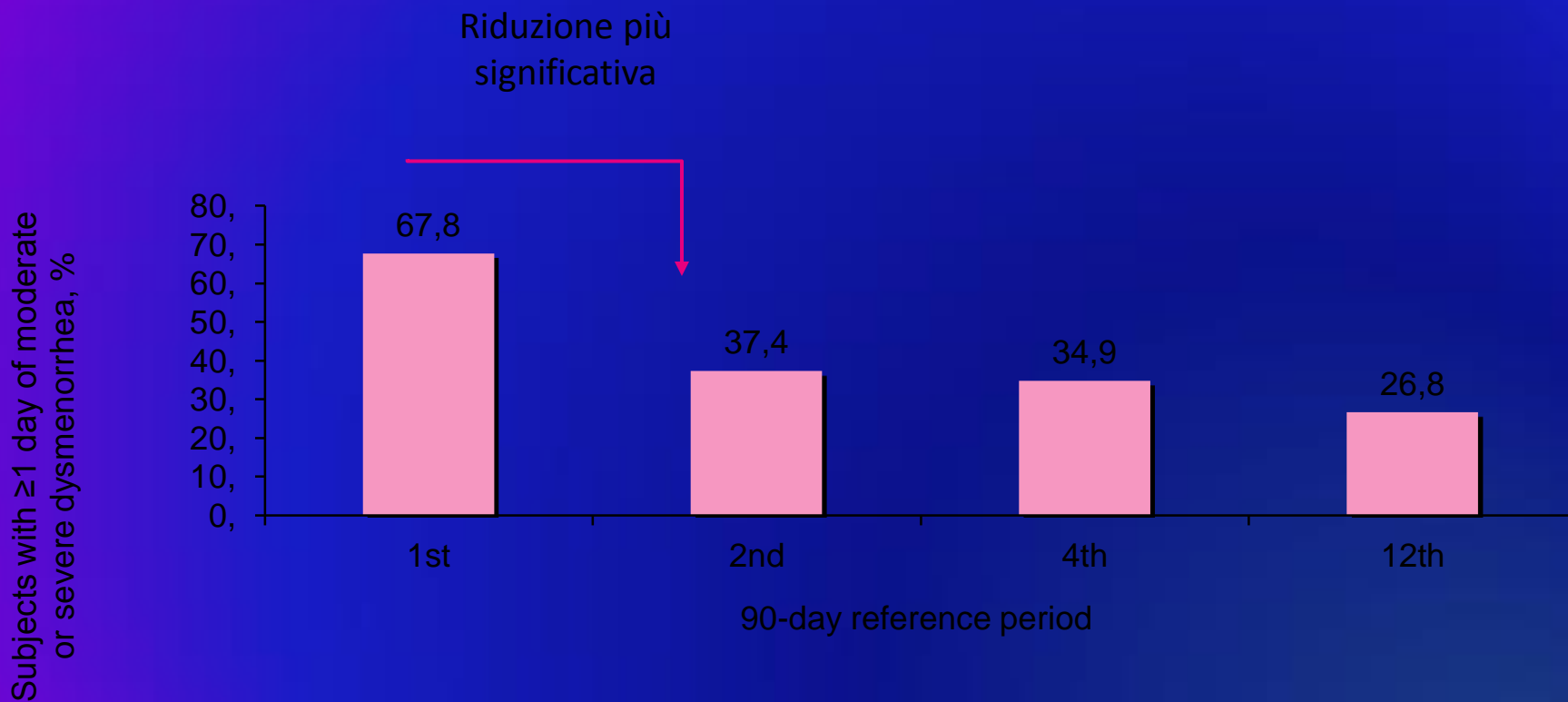
- L'incidenza di amenorrea con Jaydess è
  - 6% al primo anno
  - 12% a 3 anni
- I sanguinamenti sono più brevi e meno intensi

Change in bleeding pattern by World Health Organization (WHO) criteria and 90-day reference periods

	Amenorrhea, %	Infrequent bleeding, %	Frequent bleeding, %	Prolonged bleeding, %
<i>First 90-day reference period<sup>a</sup></i>	<1	8	31	59
<i>Second 90-day reference period</i>	3	19	12	17
<i>End of Year 1</i>	6	20	8	9
<i>End of Year 3</i>	12	22	4	3

<sup>a</sup>Baseline data for bleeding patterns were not captured

# Riduzione significativa di dismenorrea con Jaydess

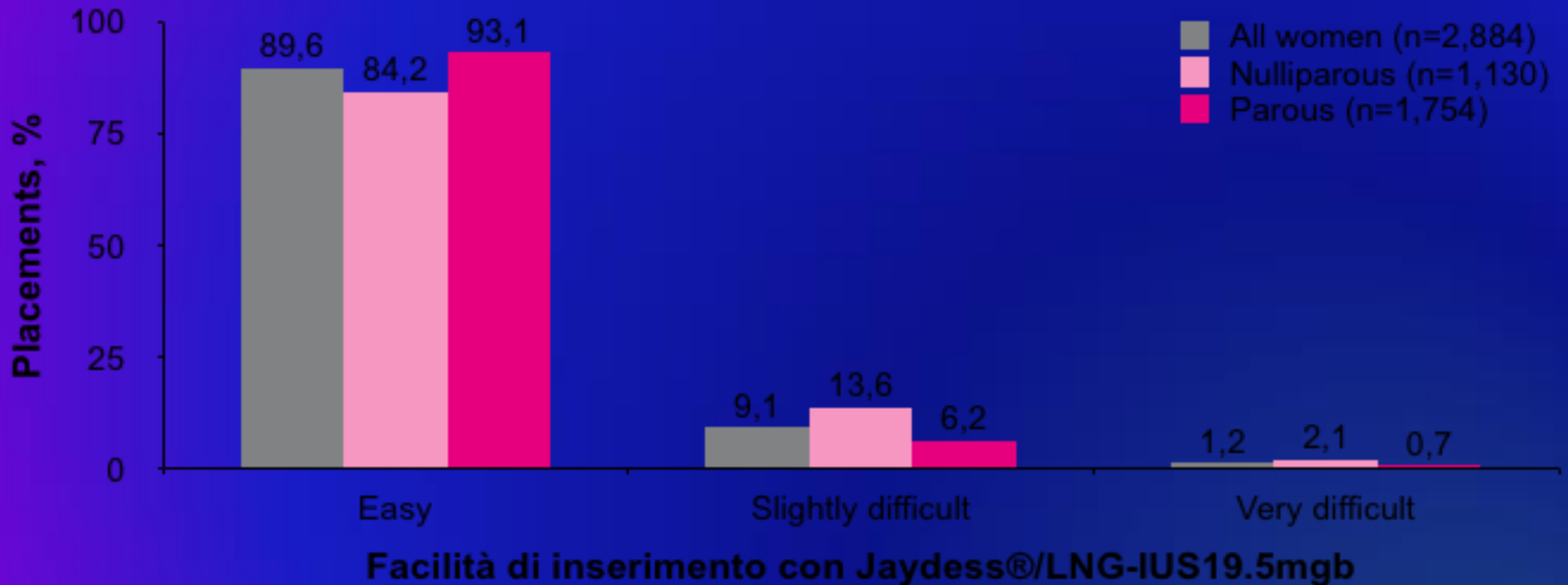


Dysmenorrhea was not recorded at baseline

Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2011

# L'inserimento con l'inseritore più piccolo (3.8 mm) è stato valutato facile dal 90% dai ginecologi

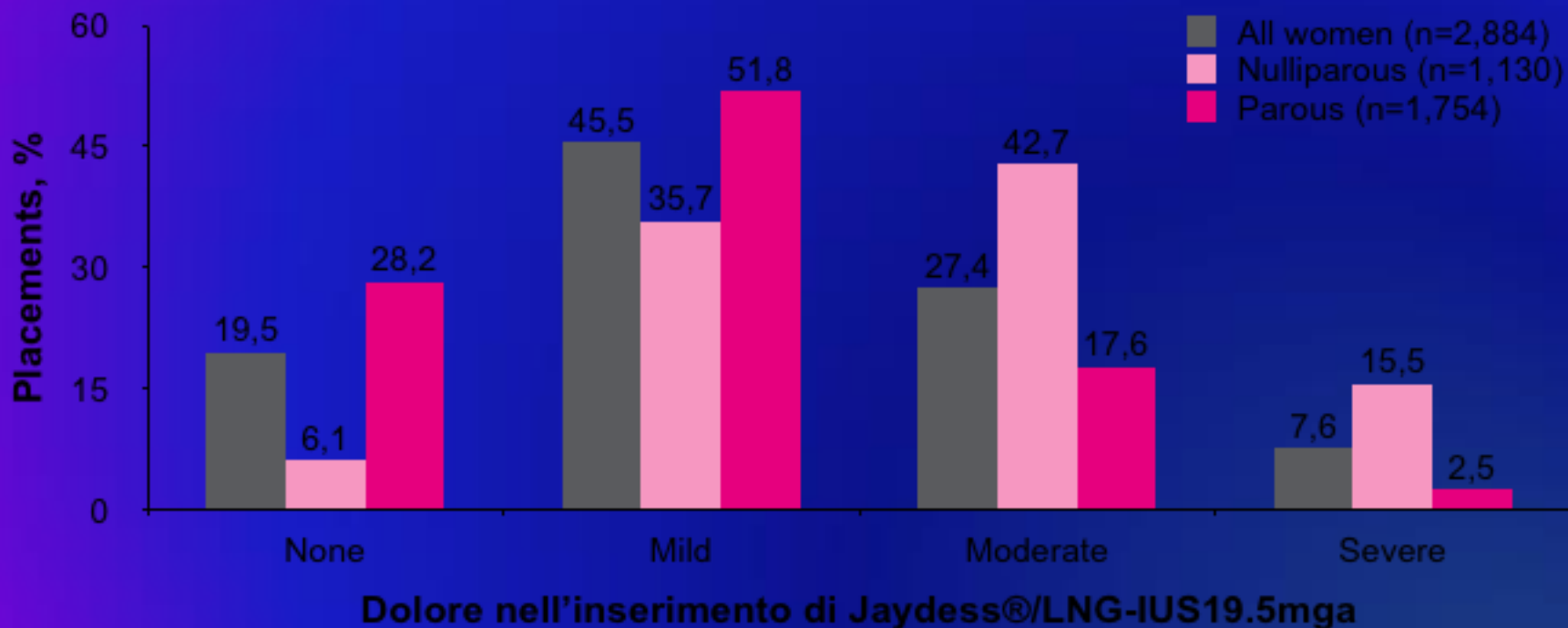
- L'inserimento è fallito solo in 13 casi su 2.884 donne (massimo due tentativi per donna)
- E' stato effettuato l'inserimento senza la dilatazione nel 94.5% dei soggetti



<sup>a</sup>Approximately two-thirds of dilations were performed before the procedure and approximately one-third were performed when the procedure proved to be difficult

<sup>b</sup>Based on investigators' own perceptions of what "easy," "slightly difficult," and "very difficult" meant

- Il 65% delle donne non riferisce dolore oppure molto lieve durante l'inserimento
- Il 15.5% delle donne nullipare ha riportato il proprio dolore come importante



<sup>a</sup>Based on women's own perceptions of what "none," "mild," "moderate," and "severe" meant

# Confronto tra Jaydess<sup>®</sup> & Mirena<sup>®</sup>

## Studi di fase II

- Riduzione significativa dell'incidenza di cisti ovariche con Jaydess<sup>®</sup>
  - 5.9% (Jaydess<sup>®</sup>) vs 22.0% (Mirena<sup>®</sup>);  $P < 0.0001$
  - Questo è stata l'unica variazione significativa tra i due sistemi rispetto agli effetti indesiderati

Compared with the Phase III study, the Phase II population was older and included a higher proportion of parous women



# Confronto tra Jaydess® & Mirena® Studi di fase II

- Profilo di sanguinamento
- Meno amenorrea con Jaydess®

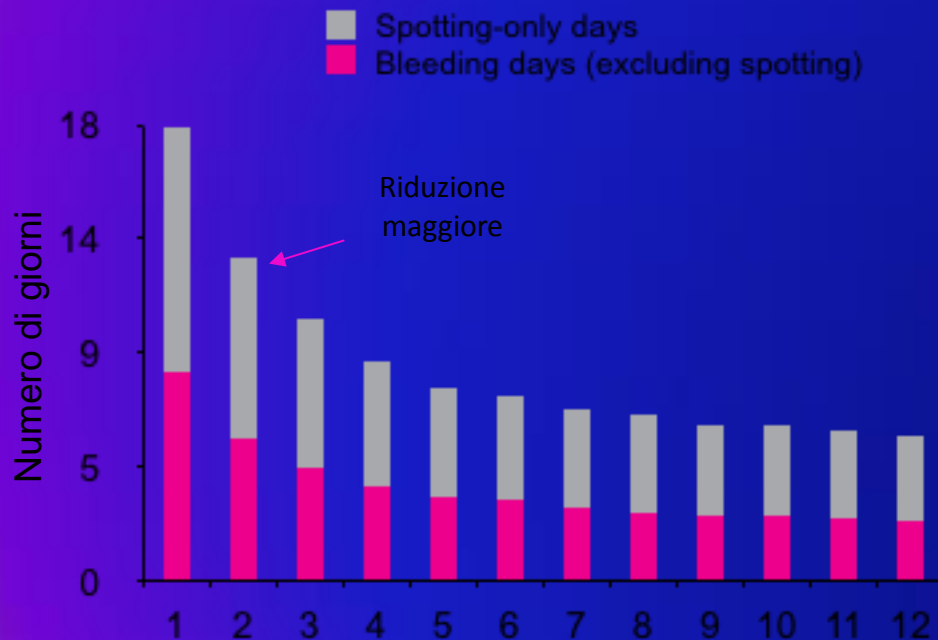
Treatment group	Women reporting amenorrhea, %		
	<i>Second 90-day reference period</i>	<i>Final 90-day reference period</i>	<i>P-value Jaydess® vs Mirena®</i>
<b>Jaydess®</b>	<b>2.7</b>	<b>12.7</b>	<b>0.012</b>
<b>Mirena®</b>	<b>5.9</b>	<b>23.6</b>	<b>–</b>

- Jaydess® e Mirena® hanno un impatto simile sulla dismenorrea

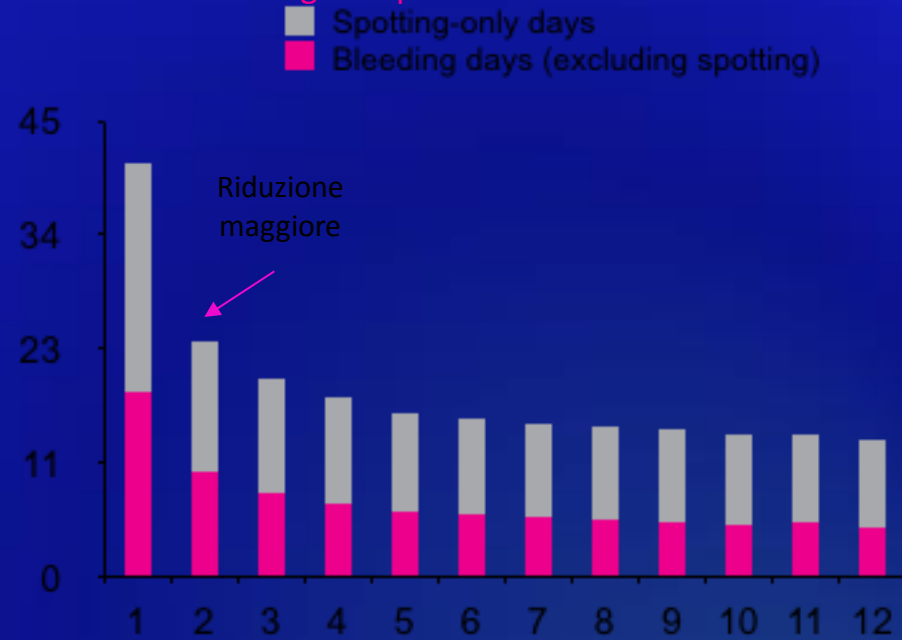
Treatment group	Women reporting dysmenorrhea, %		
	<i>Baseline</i>	End of study	<i>P-value Jaydess® vs Mirena®</i>
<b>Jaydess®</b>	<b>50.1</b>	<b>18.0</b>	<b>0.73</b>
<b>Mirena®</b>	<b>56.3</b>	<b>16.3</b>	<b>–</b>

# NUMERO MEDIO DI GIORNI CON SANGUINAMENTO CON SPOTTING

Numero medio di giorni con sanguinamento/spotting per periodi di riferimento di 30 giorni per il primo anno d'uso

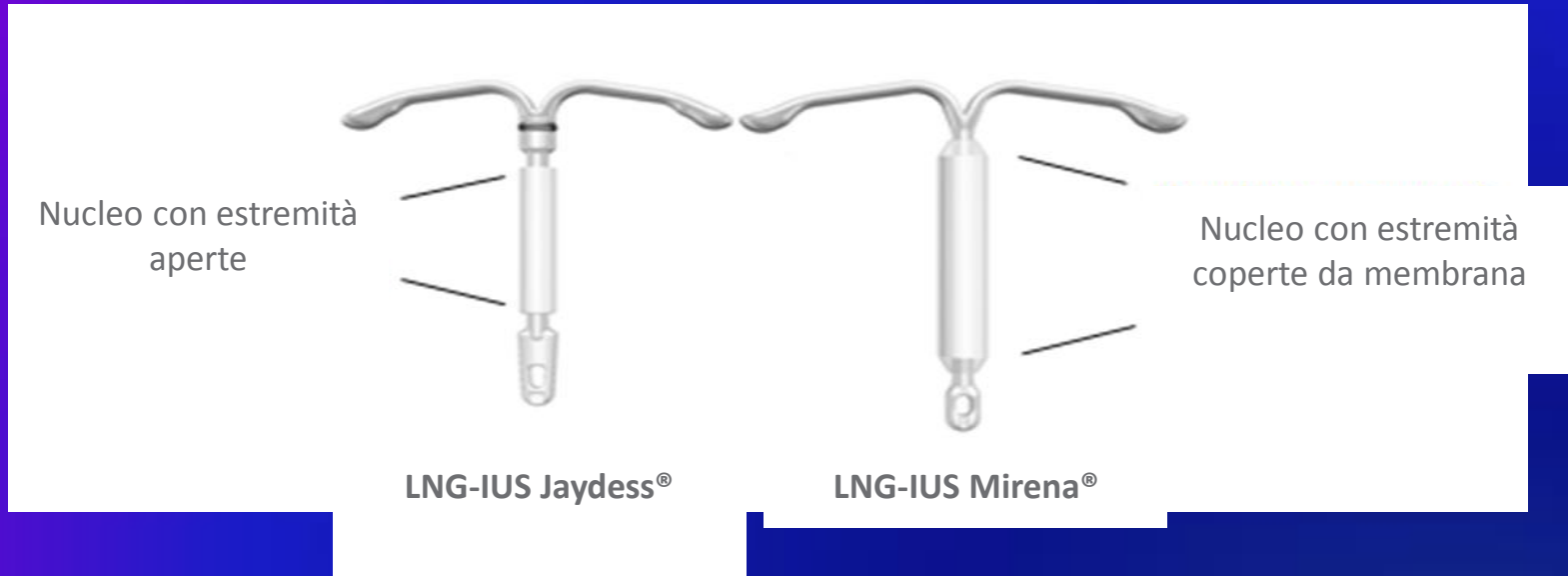


Numero medio di giorni di sanguinamento/spotting per periodi di riferimento di 90 giorni per 3 anni d'uso



I dati per il numero di giorni di sanguinamento/spotting al basale non sono stati acquisiti.

# JAYDESS® E MIRENA®: DIFFERENZE NEL NUCLEO DEL FARMACO



- **Jaydess®:** La diffusione iniziale di LNG nella cavità uterina dopo l'inserimento è più rapida, il rilascio è elevato nelle prime settimane finché si fa più controllato dalla membrana e meno dalle estremità aperte. Pertanto, il rilascio di Jaydess® diminuisce e il LNG è rilasciato gradualmente e continuamente nel tempo durante l'uso.
- **Mirena®:** il LNG è rilasciato gradualmente e continuamente nel tempo durante l'uso dal momento dell'inserimento in avanti

LNG, levonorgestrel; LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system.

# PERCENTUALI DI FALLIMENTO CUMULATIVE NEI 3 ANNI PER JAYDESS®: ANALISI DEI SOTTOGRUPPI

L'analisi per sottogruppi dei dati della Fase III ha mostrato che l'efficacia di Jaydess® non è influenzata da età, parità e indice di massa corporea

	Numero di donne/ numero di gravidanze	Esposizione relativa* [WY]	Percentuale di fallimento cumulativa	IC al 95%
<b>Tutte le donne</b>				
In 3 anni	1.432/10	3.058,62	0,9%	0,005–0,017
<b>Per età</b>				
18–25 anni	566/4	1.114,21	1,0%	0,004–0,027
26–35 anni	866/6	1.944,41	0,8%	0,004–0,019
<b>Per parità</b>				
Nullipare	556/4	1.110,63	1,0%	0,004–0,026
Primipare/pluripare	876/6	1.947,99	0,9%	0,004–0,019
<b>Per BMI</b>				
<30 kg/m <sup>2</sup>	1.187/9	2.547,32	1,0%	0,005–0,019
≥30 kg/m <sup>2</sup>	244/1	509,34	0,5%	0,001–0,033

\*L'esposizione rilevante è stata calcolata a partire dall'esposizione totale meno il tempo in cui è stato utilizzato un metodo contraccettivo di backup o sono stati assunti ormoni sessuali per altre ragioni. BMI, indice di massa corporea; IC, intervallo di confidenza; WY, aonna-anni (1 WY=365 giorni)

IC al 95%  
sovrapposti

# EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO CON JAYDESS®

## STUDI COMBINATI DI FASE II E III (RIPORTATI NEL RCP)

Classificazione sistemico-organica	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 a <1/10	Non comune ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000
<b>Disturbi psichiatrici</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Disturbo depressivo/ depressione</li> </ul>		
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cefalea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eemicrania</li> </ul>		
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolore addominale/pelvico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausea</li> </ul>		
<b>Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acne/seborrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alopecia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Irsutismo</li> </ul>	
<b>Disturbi dell'apparato riproduttore e della mammella</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambiamenti del pattern mestruale, tra cui aumento e diminuzione del flusso mestruale, spotting, sanguinamento infrequente e amenorrea</li> <li>Ciste ovarica*</li> <li>Vulvovaginite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infezione del tratto genitale superiore</li> <li>Dismenorrea</li> <li>Dolore/fastidio al seno</li> <li>Espulsione del dispositivo; (completa e parziale)</li> <li>Perdite vaginali</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Perforazione e uterina</li> </ul>

\*In studi clinici, le cisti ovariche dovevano essere riportate come eventi avversi se erano cisti anomale, non funzionali e/o avevano un diametro >3 cm all'ecografia.

Jaydess® SmPC, 2012

# RISCONTRO ECOGRAFICO

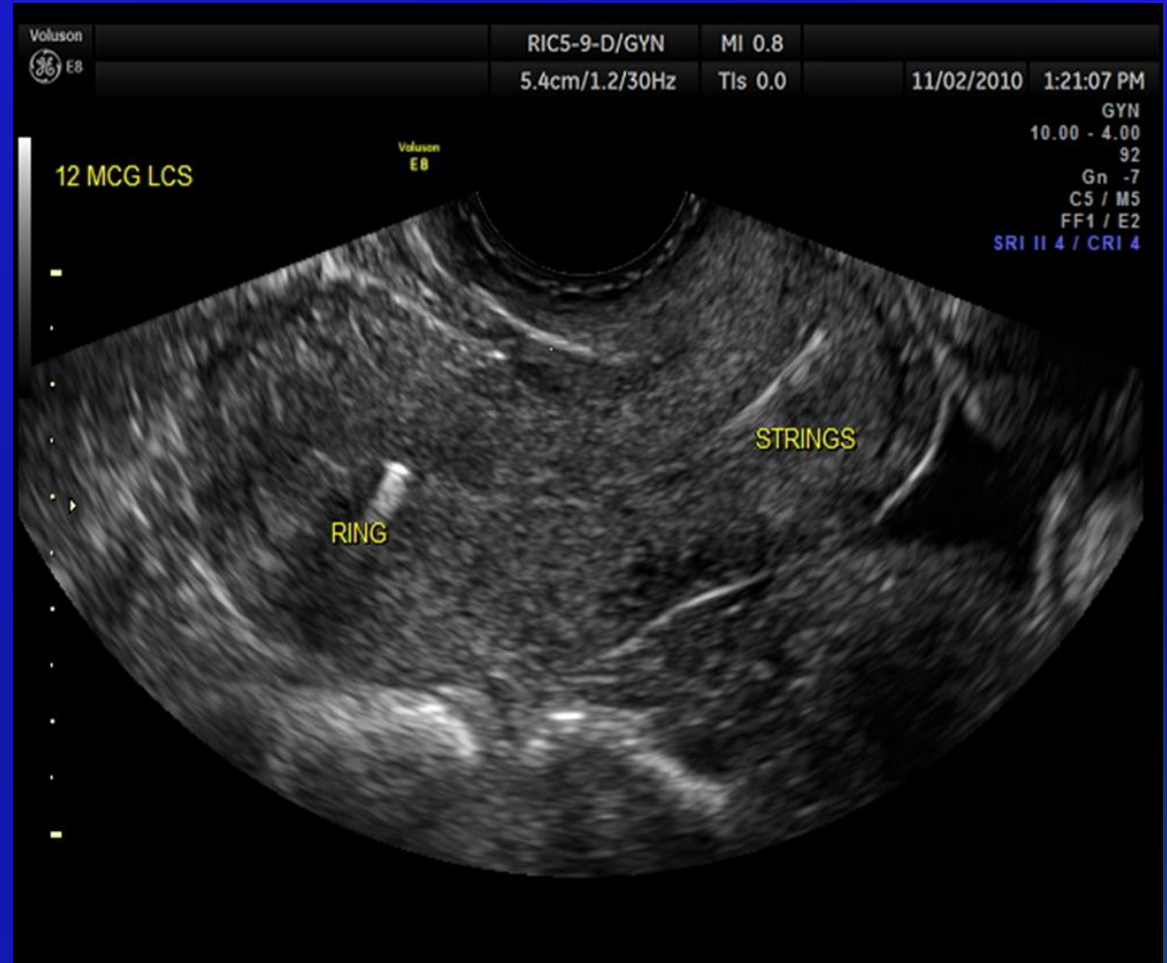
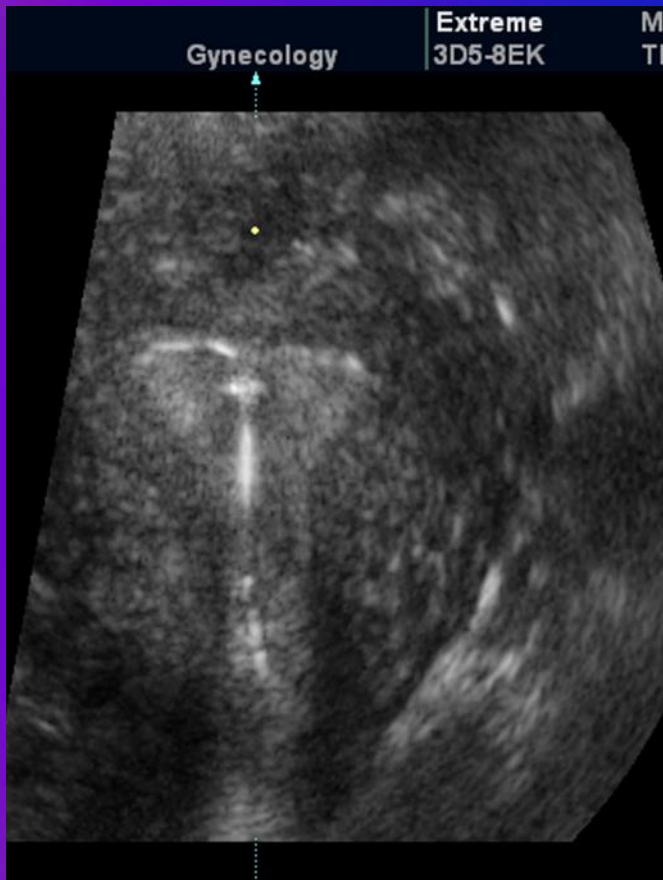


IMMAGINE 3D



# RICORDIAMO!

- **PRIMA DI INSERIRE LO IUD E' NECESSARIO FARE UNA VISITA GINECOLOGICA ED UN PAP TEST.**
- **VA INSERITA PREFERIBILMENTE DURANTE LE MESTRUAZIONI**
- **(3°/4° GIORNO).** (IL COLLO DELL'UTERO E' UN PO' DILATATO E CON MOLTA PROBABILITA' LA PAZIENTE NON E' INCINTA.)
- **NELL'INSERIMENTO BISOGNA RISPETTARE TUTTI I CANONI DI STERILITA' E SICUREZZA DELLA CHIRURGI AMBULATORIALE.**
- **DOPO IL PARTO SI PUO' INSERIRE DOPO CIRCA 40gg** (6 SETT. SE SI SCEGLIE QUELLA MEDICATA).
- **PUO' ESSERE UTILIZZATA TRANQUILLAMENTE DOPO IL TC.** ( I TEMPI DI ATTESA PER INSERIRLA SONO ESTREMAMENTE VARIABILI)
- **DOPO UN ABORTO E' OPPORTUNO ATTENDERE IL PRIMO CICLO MESTRUALE.**
- **NON OCCORRE ANESTESIA NE ALTRA PREMEDICAZIONE.**
- **E' OPPORTUNO UN CONTROLLO GINECOLOGICO DOPO IL PRIMO CICLO MESTRUALE** (IL PRIMO MESE E' IL PIU' A RISCHIO PER ESPULSIONE).
- **NON E' OBBLIGATORIA LA PROFILASSI ANTIBIOTICA.** (TRANNE NEL CASO DI PROFILASSI PER ENDOCARDITE).
- **PUO' ESSERE UTILIZZATA TRANQUILLAMENTE NELLE NULLIPARE.**
- **DOPO LA RIMOZIONE PUO' ESSERE INSERITA NELLA STESSA SEDUTA UNA NUOVA SPIRALE.**
- **E' SCONSIGLIATO L'AUTOCONTROLLO DEI FILI DA PARTE DELLA DONNA PERCHE' QUESTO GENERA DI FREQUENTE FALSI ALLARMISMI.**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna

Sistemi per la sicurezza  
Servizio di Prevenzione e Protezione

Il Direttore

Prot. 34100

Bologna, 14 marzo 2012

**Dott. C. Veronesi**  
Resp UO Consultori Familiari  
Dip. Cure Primarie  
Via S. Isaia  
Roncati

**OGGETTO: parere su attività ginecologiche che si svolgono negli ambulatori medici del DCP in base alla LR sull' Autorizzazione delle strutture sanitarie**

In relazione al quesito di cui all'oggetto si specifica che l'Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali non ha mai rilasciato pareri formali sulla tipologia di attività che possono essere svolte negli ambulatori medici o che necessitano di un ambulatorio chirurgico, ma che vale il principio della valutazione dei rischi in relazione ai requisiti previsti dalla normativa.

In particolare si sottolinea come il riferimento alle indicazioni contenute della DGR 559/2000 e allegati sia comunque poco aggiornato e che vada interpretato, ed in particolare hanno sempre sostenuto che l'applicazione dello IUD, il PAP test e la biopsia della portio uterina sono attività che possono essere eseguite in ambulatori medici, in quanto prestazioni sanitarie realizzabili senza anestesia delle zone interessate, e che quindi non necessitano di ambulatori chirurgici. Questo non esonera il professionista all'effettuare una valutazione dello stato clinico del paziente ed in relazione a questo decidere eventualmente di intervenire in ambienti con un livello di protezione maggiore.

A disposizione per qualsiasi chiarimento o integrazione, con i migliori saluti

**Daniele Tovoli**

Responsabile del Procedimento: Daniele Tovoli

parere autor attività amb medici ginecologici

Sistemi per la sicurezza - servizio prevenzione e protezione  
Largo Nigrisoli, 2 - 40132 Bologna  
Tel. +39 051 8478461 fax +39 051 8478100  
Daniele.tovoli@ausl.bologna.it

Azienda USL di Bologna  
Sede Legale: Via Castiglione, 29 - 40124 Bologna  
Tel. +39 051 8225111 fax +39 051 8584823  
Codice Fiscale e Partita Iva 02409911202



# CONCLUSIONI

**LO IUD È UN OTTIMO METODO CONTRACCETTIVO:  
REVERSIBILE, DI LUNGA DURATA, DI COSTO CONTENUTO,  
EFFETTI COLLATERALI SICURAMENTE MOLTO LIMITATI E  
SICURAMENTE MOLTO MENO FREQUENTI E IMPORTANTI DI  
QUANTO SOSTENUTO IN PASSATO.**

**UNA CORRETTA ANAMNESI E SELEZIONE DELLE PAZIENTI, UN  
CORRETTO TRAINING NELL'INSERIMENTO E UNA ADEGUATA  
ADERENZA AI CONTROLLI, RIDUCE AL MINIMO I RISCHI DI  
INSUCCESSO DELLA METODICA, GLI EFFETTI INDESIDERATI  
AUMENTANDONE NOTEVOLMENTE LA COMPLIANCE.**



**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**

*Centro Salute Donna*  
AUSL FERRARA

