



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-40616539-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-40616539-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DISDUAL PLUS / IBANDRONATO DE SODIO - CARBONATO CALCIO - VITAMINA 3, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ACIDO IBANDRONICO 150 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES / CARBONATO CALCIO 1260,00 mg - VITAMINA 3 400,00 UI; aprobada por Certificado N° 53.207.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DISDUAL PLUS / IBANDRONATO DE SODIO - CARBONATO CALCIO - VITAMINA 3, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ACIDO IBANDRONICO 150 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES / CARBONATO CALCIO 1260,00 mg - VITAMINA 3 400,00 UI; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-71871368-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-71871277-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-71871101-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.207, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-40616539-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.12.03 11:09:16 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.03 11:09:20 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO**  
**DISDUAL PLUS**  
**IBANDRONATO DE SODIO**  
**CARBONATO DE CALCIO / VITAMINA D3**  
**Comprimidos recubiertos + Comprimidos masticables**  
**Envase combinado**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**CONTENIDO**

- 1 Comprimido recubierto de Ibandronato + 30 comprimidos masticables de Calcio y Vitamina D3.
- 2 Comprimidos recubiertos de Ibandronato + 60 comprimidos masticables de Calcio y Vitamina D3

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

***Cada comprimido recubierto de Ibandronato (blanco), contiene:***

Ibandronato de sodio monohidrato ..... 168,75 mg  
(equivalente a 150 mg de Ácido ibandrónico)

Excipientes:

Lactosa monohidrato, Povidona, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Hypromellosa, Dióxido de titanio y Polietilenglicol 6000 ..... c.s.

***Cada comprimido masticable de Calcio/Vit.D3 (amarillo), contiene:***

Carbonato de Calcio (equiv.500 mg Calcio elemental) .. 1.260,00 mg  
Vitamina D3 ..... 400,00 UI

Excipientes:

Sorbitol instantáneo, Esencia de banana, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Croscarmelosa sódica, Laca aluminica Amarillo de Quinoleína y Aspartame..... c.s.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Ibandronato de sodio: Certificado N°53.207

Carbonato de Calcio/Vit.D3: Certificado N°51.182

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad Autónoma de Bs.As.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

Lote N°:.....

Fecha de vencimiento: .....

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.  
DR. PABLO R. STAHL  
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO  
M.N. N°12768





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-40616539 ROT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.10.23 14:33:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.23 14:33:19 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**DISDUAL PLUS**  
**IBANDRONATO DE SODIO**  
**CARBONATO DE CALCIO / VITAMINA D3**  
**Comprimidos recubiertos + Comprimidos masticables**  
**Envase combinado**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de Ibandronato (blanco), contiene:**

Ibandronato de sodio monohidrato ..... 168,75 mg  
(equivalente a 150 mg de Ácido ibandrónico)

Excipientes:

Lactosa monohidrato, Povidona, Celulosa microcristalina,  
Crospovidona, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio  
coloidal, Hypromellosa, Dióxido de titanio y  
Polietilenglicol 6000 ..... c.s.

**Cada comprimido masticable de Calcio/Vit.D3 (amarillo), contiene:**

Carbonato de Calcio (equiv.500 mg Calcio elemental) .. 1.260,00 mg  
Vitamina D3 ..... 400,00 UI

Excipientes:

Sorbitol instantáneo, Esencia de naranjas, Dióxido de  
silicio coloidal, Estearato de magnesio, Croscarmelosa  
sódica, Laca aluminica Amarillo de Quinoleina y  
Aspartame ..... c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Los componentes de DISDUAL PLUS desempeñan actividades complementarias: Los comprimidos de Ibandronato, un bifosfonato nitrogenado, inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, y los comprimidos masticables aportan Calcio y Vitamina D3 (colecalfiferol).

**INDICACIONES**

DISDUAL PLUS está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Para el tratamiento con DISDUAL PLUS se recomienda tomar los comprimidos de la siguiente forma:

**Comprimido recubierto de Ibandronato de sodio (blanco):** Se debe ingerir 1 vez al mes en la misma fecha. Se consigue una buena absorción y buen efecto clínico si se toma al menos 1 hora antes de la primer comida o bebida del día o antes de tomar cualquier otra medicación, incluyendo calcio, antiácidos o suplementos vitamínicos. Para prevenir una probable irritación gástrica y una

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS TEMIS LOSTAL S.A.

Dr. PABLO R. STAHL

DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

M.N. N° 17788



mejor llegada al estómago, los comprimidos deben ser tragados enteros con un vaso de agua de la canilla lleno, en posición erguida (parado o sentado) evitando acostarse durante la primer hora luego de su toma. No se debe tomar con agua mineral pues ésta puede tener alto contenido de Calcio.

Olvido de una dosis: Si para la toma de la próxima dosis faltaran 7 o más días, el comprimido de Ibandronato se podrá tomar a la mañana siguiente de advertir el olvido. Pero si faltaran menos de 7 días para la próxima toma, se deberá esperar hasta que llegue la fecha establecida para la misma. Luego, continuar tomando el comprimido mensualmente, según la planificación original.

No se deben tomar 2 comprimidos durante la misma semana.

**Comprimidos masticables de Calcio + Vit.D3 (anaranjados):** Deben tomarse 1 vez por día, lo que significa el aporte diario de 500 mg de Calcio elemental y 400 UI de Vitamina D3. Masticar los comprimidos asegura su disponibilidad.

**Nota:** Un día por mes coincidirá la toma de los 2 comprimidos que conforman DISDUAL PLUS: Se debe tomar primero el comprimido blanco de Ibandronato y esperar al menos 1 hora antes de ingerir el comprimido masticable anaranjado de Calcio + Vitamina D3.

Insuficiencia hepática: No es preciso ajustar la dosis.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en la insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina  $\geq$  30 ml/min). No se recomienda DISDUAL PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $<$  30 ml/min).

Pediatría: No se ha estudiado la farmacocinética del Ibandronato en pacientes menores de 18 años.

Geriatría: En pacientes añosos el Ibandronato es metabolizado acorde con los cambios progresivos de la función renal asociados a la edad.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El Ibandronato sódico es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos. La acción del Ibandronato sobre el tejido óseo está basada en afinidad por la hidroxapatita, la cual es parte de la matriz mineral del hueso. El Ibandronato inhibe la actividad osteoclástica y reduce la resorción y el turnover óseo. En las mujeres posmenopáusicas, al reducir el turnover lleva a una ganancia neta de la masa ósea. El tratamiento con 150 mg mensuales de Ibandronato produce disminución de los parámetros bioquímicos del turnover óseo.

Fractura vertebral: Ibandronato reduce significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales o el empeoramiento de las fracturas vertebrales existentes.

Densidad mineral ósea (DMO): El Ibandronato aumenta significativamente la DMO en la columna lumbar y la cadera comparado con placebo.

Los comprimidos de Calcio + Vitamina D3 proveen el suplemento necesario para la corregir posibles deficiencias. La Vitamina D aumenta la absorción intestinal de Calcio y su fijación al tejido óseo. El aporte de Calcio corrige la carencia cálcica alimentaria.

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

Dr. PABLO R. STAHL

DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

M.N. N°12766

Página 43 de 58



## **FARMACOCINÉTICA**

Ibandronato: El Ibandronato se absorbe en el tracto gastrointestinal superior. Las concentraciones plasmáticas aumentan en forma lineal hasta los 50 mg de ingesta oral y en forma no lineal por encima de esta dosis. El Ibandronato se une a las proteínas plasmáticas en un 90%. La biodisponibilidad del Ibandronato es aproximadamente de 0,6%. El T<sub>máx</sub> es de 0,5 a 2 horas en mujeres posmenopáusicas sanas en ayunas. La biodisponibilidad del Ibandronato no se altera cuando se toma al menos 1 hora antes de las comidas. La biodisponibilidad y la DMO se reducen si la toma de Ibandronato se produce antes de 1 hora de las comidas. Después de la absorción, se une rápidamente al hueso o se excreta por orina. El volumen de distribución es aproximadamente de 90 litros y la absorción ósea es de 40 a 50%. El Ibandronato no se metaboliza en seres humanos. La fracción de Ibandronato que no es absorbida por el hueso se elimina sin cambios por vía renal (50 a 60% de la dosis absorbida) La fracción de Ibandronato que no absorbe es eliminado inalterado por vía fecal. La vida media de eliminación del Ibandronato de 150 mg oscila entre 84 a 157 horas.

Carbonato de Calcio: En el medio gástrico, el Carbonato de Calcio libera el ión Calcio en función del pH. El Calcio se absorbe esencialmente en la parte alta del intestino delgado. La tasa de absorción por vía gastrointestinal es del orden del 30% de la dosis ingerida. La eliminación se produce por el sudor y las secreciones digestivas. El calcio urinario depende de la filtración glomerular y de la tasa de reabsorción tubular de calcio.

Vitamina D3: La Vitamina D3 se absorbe en el intestino y se transporta por uniones proteicas en la sangre hasta el hígado, en donde se produce la primera hidroxilación, y el riñón, en donde se produce la segunda hidroxilación.

La Vitamina D3 no hidroxilada se almacena en los compartimentos de reserva tales como tejidos adiposo y muscular. La vida media plasmática es del orden de un día. Es eliminada por heces y orina.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida a DISDUAL PLUS o a cualquiera de sus excipientes.
- Hipocalcemia no controlada.
- Incapacidad para pararse o sentarse derecho por al menos 1 hora.
- Hipercalcemia, hipercalciuria, litiasis cálcica.
- Inmovilizaciones prolongadas que se acompañan de hipercalciuria y/o hipercalcemia: El tratamiento calciovitámico no debe ser utilizado hasta la recuperación de la movilización.

## **ADVERTENCIAS**

Reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal: ibandronato sódico, al igual que otros bifosfonatos administrados oralmente, puede causar irritación local de la mucosa del tracto digestivo superior como esófago de Barrett, disfagia, esofagitis, erosiones o úlceras esofágicas, raramente con estenosis o perforación esofágica, gastritis, duodenitis o úlcera

IF 2010-12298245-CAPI-DGA#ANMAI

LABORATORIOS TEMIS LOSTAL S.A.

Dr. PABLO R. STAHL

DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

M.N. N°12766



con sangrado. Por esta razón, los médicos deben estar atentos a la aparición de signos o síntomas indicativos de una posible lesión esofágica. Asimismo, debe informarse a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento y comunicar a su médico en caso de aparición de disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición o agravamiento de cuadros de acidez. A los efectos de minimizar el riesgo de daño esofágico, deberá advertirse a los pacientes sobre la importancia del estricto cumplimiento de las instrucciones de administración (véase POSOLOGIA y ADMINISTRACION). Administrar con especial precaución en pacientes con trastornos del tracto gastrointestinal en fase activa, tales como disfagia, enfermedad esofágica sintomática, gastritis, duodenitis o úlcera. En caso de insuficiencia renal o tratamientos prolongados es necesario efectuar un control regular de la calcemia y la calciuria. Reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si la calciuria sobrepasa los 7,5 mmol/24 hs (300 mg/24 hs). En caso de trastornos de la función renal, se debe evitar un tratamiento prolongado con dosis elevadas de calcio. Fracturas atípicas del fémur: se han reportado fracturas femorales subtrocantéricas y diafisiarias atípicas de baja energía o bajo traumatismo durante el tratamiento prolongado con bifosfonatos. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral, desde debajo del trocánter menor hasta por encima de la cresta supracondílea y de orientación transversal u oblicua corta sin evidencia de conminución. La causalidad de estas fracturas no ha sido establecida. Asimismo, pueden producirse en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos. Estas fracturas ocurren mayormente con traumatismo mínimo o nulo del área afectada; y algunos pacientes experimentan dolor prodrómico en la ingle o en el muslo, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas frecuentemente son bilaterales, por lo tanto, el miembro opuesto debe ser examinado. Durante el tratamiento con bifosfonatos, el paciente debe reportar cualquier dolor en el muslo, cadera, ingle, y debe evaluarse la posibilidad de una fractura de fémur incompleta. En un buen número de los casos de fractura atípica reportados, los pacientes estaban siendo tratados simultáneamente con glucocorticoides. Se deberá evaluar la relación riesgo/beneficio en cada caso particular y en caso de ser necesario, considerar la interrupción del tratamiento con ibandronato.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo: se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociado con tratamientos a largo plazo. Los posibles factores de riesgo incluyen: tratamiento con esteroides, quimioterapia, infecciones, traumatismo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y que presentan síntomas auditivos como infecciones crónicas de oído.

## **PRECAUCIONES**

### **Generales**

Metabolismo mineral: la hipocalcemia, otras alteraciones del hueso y del metabolismo mineral deberían ser tratados efectivamente antes

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.

Dr. PABLO R. STAHL

Página 45 de 58  
DIRECTOR GENERAL - APODERADO  
MIN. N° 19988



de comenzar la terapia con Disdual Plus. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D3 es importante en todos los pacientes.

Efectos del tracto gastrointestinal superior: los bifosfonatos administrados oralmente han sido asociados con disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas. Por lo tanto, las pacientes deberían ser advertidas para que presten particular atención y sigan estrictamente las instrucciones de dosificación para minimizar el riesgo de estos efectos. Insuficiencia renal severa: DisDual Plus no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $< 30$  mL/min).

Osteonecrosis de mandíbula: se ha reportado osteonecrosis, primordialmente de la mandíbula, en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los casos han sido en pacientes con cáncer sometidos a procedimientos dentales, pero algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusica u otros diagnósticos. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis incluyen un diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y trastornos comórbidos (por ejemplo: anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental preexistente). La mayoría de los casos reportados han sido en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos pero algunos han sido en pacientes tratados oralmente. Para los pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula (ONM), mientras están en terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar esta condición. Para pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la discontinuación del tratamiento con bifosfonato reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El juicio clínico del médico tratante debería guiar el plan de manejo para cada paciente sobre la base del riesgo/beneficio del paciente.

Dolor musculoesquelético: se ha reportado dolor severo y ocasionalmente incapacitante de origen óseo, articular y/o muscular en pacientes que están tomando bifosfonatos aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, tales reportes han sido infrecuentes. Esta categoría de drogas incluye al ibandronato. La mayoría de los pacientes fueron mujeres postmenopáusicas. El tiempo para la aparición de los síntomas varió desde un día a varios meses después del comienzo de la administración de la droga. La mayoría de los pacientes tuvieron alivio de los síntomas luego de interrumpirla. En los estudios de ibandronato controlados con placebo, el porcentaje de pacientes con estos síntomas fue similar en ambos grupos. Previamente a la administración de compuestos con calcio y vitamina D, debe considerarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarrea, síndrome de malabsorción, antecedentes de litiasis renal, insuficiencia renal crónica y/o hipersensibilidad a la vitamina D. La administración concomitante de suplementos cálcicos con vitamina D incrementa la absorción de calcio por lo que, en tratamientos prolongados con esta combinación, es conveniente controlar periódicamente la calcemia y la calciuria. Si la calciuria sobrepasa  $7,5$  mmol/24 horas ( $300$  mg/24 horas), reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. En pacientes susceptibles o con insuficiencia renal crónica que reciben preparados que

DE-2020-4298245-MADN-DGA#ANMAT



administración concomitante de sales de calcio con vitamina D puede incrementar las concentraciones séricas de magnesio y conducir a hipercalcemia o hipermagnesemia.

Fracturas atípicas del fémur: se han reportado fracturas femorales subtrocantéricas y diafisiarias atípicas de baja energía o bajo traumatismo durante el tratamiento prolongado con bifosfonatos. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral, desde debajo del trocánter menor hasta por encima de la cresta supracondílea y de orientación transversal u oblicua corta sin evidencia de conminución. La causalidad de estas fracturas no ha sido establecida. Asimismo, pueden producirse en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bifosfonatos. Estas fracturas ocurren mayormente con traumatismo mínimo o nulo del área afectada; y algunos pacientes experimentan dolor prodrómico en la ingle o en el muslo, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas frecuentemente son bilaterales, por lo tanto, el miembro opuesto debe ser examinado. Durante el tratamiento con bifosfonatos, el paciente debe reportar cualquier dolor en el muslo, cadera, ingle, y debe evaluarse la posibilidad de una fractura de fémur incompleta. En un buen número de los casos de fractura atípica reportados, los pacientes estaban siendo tratados simultáneamente con glucocorticoides. Se deberá evaluar la relación riesgo/beneficio en cada caso particular y en caso de ser necesario, considerar la interrupción del tratamiento con ibandronato.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Ibandronato sódico: En un estudio multicéntrico, doble ciego, de dos años de duración con ibandronato en mujeres postmenopáusicas se compararon los dos regímenes orales de ibandronato (2,5 mg diarios y 150 mg mensual); los perfiles de seguridad y tolerancia resultaron ser similares para ambos regímenes. Todos los pacientes recibieron 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplemento diario. La incidencia de reacciones adversas serias fue 4,8% en el grupo ibandronato 2,5 mg diarios, y 7,1% en el grupo ibandronato 150 mg una vez al mes. El porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas fue de aproximadamente 8,9% en el grupo 2,5 mg y de 7,8% en el grupo 150 mg. Se enumeran a continuación las reacciones adversas observadas con una incidencia  $\geq 2\%$  y superior a placebo, sin que se haya atribuido una relación causal con la droga: Cardiovasculares: hipertensión. Gastrointestinales: dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal. Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, osteoartritis localizada, mialgia, calambres musculares. Respiratorias: nasofaringitis, rinitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior. Nerviosas: cefalea, mareo. Piel y anexos: rash(1). Urogenitales: infección del tracto urinario. Psiquiátricas: insomnio. Otras: cuadro símil gripal. (1) Combinación de rash prurítico, rash macular, rash papular, rash generalizado, rash eritematoso, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis medicamentosa, eritema y exantema.



historia previa de enfermedad gastrointestinal, incluyendo pacientes con úlcera sin sangrado u hospitalización recientes y pacientes con dispepsia o reflujo controlado por medicación, fueron incluidos en un estudio de un mes de tratamiento. En estos pacientes no se detectó diferencia significativa en reacciones adversas gastrointestinales entre el régimen posológico de 150 mg una vez al mes y el de 2,5 mg diarios.

Reacciones adversas gastrointestinales: la incidencia de reacciones adversas en el grupo de 2,5 mg/día y en el grupo de 150 mg/mes de ibandronato fue: dispepsia (7% vs 6%), diarrea (4% vs 6%) y dolor abdominal (5% vs 8%).

Reacciones adversas musculoesqueléticas: la incidencia de reacciones adversas en el grupo de 2,5 mg/día y en el grupo de 150 mg/mes de ibandronato fue: dolor de espalda (4% vs 5%), artralgia (4% vs 6%) y mialgia (1% vs 2%).

Reacciones adversas oculares: se ha descrito que los bifosfonatos pueden estar asociados con inflamación ocular tal como uveítis y escleritis. En algunos casos las reacciones adversas no se resolvieron hasta que los bifosfonatos se discontinuaron. Dos pacientes que recibieron ibandronato sódico una vez al mes experimentaron inflamación ocular (un caso de uveítis y uno de escleritis).

Reacciones de fase aguda: la incidencia global de los síntomas de reacciones de fase aguda debidas al ibandronato, durante dos años de estudio, fue: 3% para el grupo 2,5 mg/día y 9% para el grupo 150 mg/mes. El síndrome simil gripal fue 0% para el grupo de 2,5 mg/día y 2% para el grupo de 150 mg/mes. Resultados de laboratorio: en un estudio de 3 años de duración se verificó una disminución total en los niveles de fosfatasa alcalina en los grupos de tratamiento con ibandronato comparado con el grupo placebo. No se verificaron anomalías de laboratorio indicativas de disfunción hepática o renal, hipocalcemia o hipofosfatemia. 7000053

Citrato de calcio y vitamina D: Ocasionalmente pueden presentarse trastornos gastrointestinales de carácter leve (como constipación, diarrea, náuseas, flatulencia, intolerancia gástrica). A las dosis recomendadas, raramente se han descrito hipercalcemia o litiasis renal. En tratamientos prolongados, dosis de calcio superiores a 2000 - 2500 mg diarios de calcio elemental pueden favorecer la aparición de hipercalcemia y excepcionalmente hipercalcemia. Altas dosis de vitamina D se han asociado con hipercalcemia. Reacciones adversas postcomercialización: Debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga:

Hipersensibilidad: reacciones alérgicas incluyendo reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo, asma, exacerbaciones, rash, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis ampollosa. Hipocalcemia: (véase PRECAUCIONES). Musculoesqueléticas: dolor óseo, muscular o articular descrito como severo o incapacitante (véase PRECAUCIONES). Osteonecrosis de mandíbula: (véase PRECAUCIONES). Fractura atípica de fémur: (véase PRECAUCIONES). Osteonecrosis del conducto auditivo externo: (véase ADVERTENCIAS)

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.

Dr. PABLO R. STAHL

DIRECTOR TÉCNICO, APODERADO

Página 48 de 58



## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Los productos que contienen Calcio y otros cationes multivalentes tales como aluminio, hierro y magnesio interfieren con la absorción de DISDUAL PLUS.

Bloqueadores H2 e inhibidores de bomba de protones: La Ranitidina produce un incremento aproximado del 20% de su biodisponibilidad. Este incremento no se considera relevante clínicamente. El Ibandronato no sufre metabolismo hepático y no inhibe el sistema hepático microsomal del citocromo P450.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): Los pacientes que toman AINEs y aspirina presentan una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales. Se debe evitar el uso concomitante de aspirina y otros AINEs con DISDUAL PLUS.

Digitálicos: La administración oral de Calcio asociada a la Vitamina D aumenta la toxicidad de los digitálicos (riesgo de alteraciones en el ritmo cardíaco). Son necesarios una estricta vigilancia clínica y, si corresponde, un control electrocardiográfico y de la calcemia.

Diuréticos tiazídicos: Se recomienda un monitoreo de la calcemia (disminución de la eliminación de Calcio).

Tetraciclinas por vía oral: Es recomendable demorar por lo menos 3 horas la toma de Calcio (disminución posible de la absorción de las tetraciclinas).

Fenitoína, barbitúricos: Posible disminución del efecto de la Vitamina D3 por inhibición de su metabolismo.

Glucocorticoides: Posible disminución del efecto de la Vitamina D3.

Interacciones nutricionales: Posibilidad de interacción con alimentos (por ejemplo aquellos que contienen ácido oxálico, fosfatos o fitatos).

Carcinogénesis: No se encontraron hallazgos significativos de tumores relacionados con el Ibandronato en animales de experimentación. Se pudo observar la aparición de adenoma/carcinoma adrenal subcapsular en animales hembras de experimentación que fue significativa con dosis de 220 a 400 veces superior a la dosis utilizadas en humanos.

Mutagénesis: No hay evidencia del potencial mutagénico o clastogénico de Ibandronato en estudios realizados con animales de laboratorio.

Fertilidad: En animales de laboratorio hembras se observaron disminuciones en la fertilidad, en el cuerpo lúteo y los sitios de implantación en una dosis 45 veces superior a la utilizada en el ser humano.

Embarazo: Categoría C. No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, DISDUAL PLUS no debería ser usado durante el embarazo y sólo debería utilizarse si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial de la madre y el feto.

Lactancia: Se desconoce si DISDUAL PLUS es excretado por leche materna.

## **SOBREDOSIS**

No se cuenta con información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con DISDUAL PLUS. Sin embargo, se recomienda el uso de carbón activado.



conocimiento de esta clase de compuestos, la sobredosis oral puede producir hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior tales como malestar estomacal, dispepsia, esofagitis, gastritis o úlcera. Se debería dar leche o antiácidos para ligarse a DISDUAL PLUS. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debiera inducirse a vómitos y el paciente debe permanecer en posición erecta. La diálisis no es beneficiosa. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247 Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo:

- 1 Comprimido recubierto de Ibandronato + 30 comprimidos masticables de Calcio y Vitamina D3.
- 2 Comprimidos recubiertos de Ibandronato + 60 comprimidos masticables de Calcio y Vitamina D3

**CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

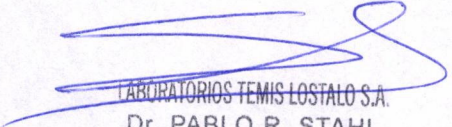
Ibandronato de sodio: Certificado N°53.207

Carbonato de Calcio/Vit.D3: Certificado N°51.182

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad Autónoma de Bs.As.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: .../.../...**

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.  
Dr. PABLO R. STAHL  
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO  
M.N. N°12788

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-40616539 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.10.23 14:33:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.23 14:33:06 -03:00



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**DISDUAL PLUS**  
**ACIDO IBANDRÓNICO /CARBONATO DE CALCIO /VITAMINA D3**  
**Comprimidos recubiertos + Comprimidos masticables**  
**Envase combinado**

Industria Argentina

Venta bajo receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto:**

1. ¿Qué contiene DISDUAL PLUS y en que pacientes está indicado?
2. Que necesita saber antes de empezar a tomar DISDUAL PLUS
3. ¿Cómo tomar DISDUAL PLUS?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DISDUAL PLUS
6. Contenido del envase e información adicional

**1. ¿Qué contiene DISDUAL PLUS ?**

- **Comprimidos recubiertos de ibandronato de sodio** un compuesto que pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados bifosfonatos, que se utilizan para el tratamiento de enfermedades de los huesos. El ácido ibandrónico actúa directamente sobre los huesos fortaleciéndolos y, por lo tanto, reduce la probabilidad de fracturas.

- **Comprimidos Masticables de Carbonato de calcio y vitamina D3 (colecalfiferol)**. Carbonato de calcio es una sal de calcio, mineral esencial para la integridad funcional de los tejidos nervioso, muscular y óseo. La normal mineralización ósea depende de la óptima cantidad de calcio total. La vitamina D3 es esencial para la absorción y la utilización de calcio y fosfato, y para la calcificación normal del hueso.

**¿En qué pacientes está indicado el uso de DISDUAL PLUS?**

DISDUAL PLUS está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

**2. Que necesita saber antes de empezar a tomar DISDUAL PLUS**

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico a ibandronato, citrato de calcio o vitamina D3, o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional")
- Presenta hipocalcemia o hipercalcemia (bajo o alto nivel de calcio en sangre).

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.

Dr. PABLO R. STAHL  
DIRECTOR EJECUTIVO  
M.N. N°12766



- Se encuentra imposibilitado para permanecer de manera erguida (parado o sentado) durante por lo menos 60 minutos.
- Presenta hipercalciuria (alto nivel de calcio en orina).
- Padece problemas renales severos (como osteodistrofia renal, calcificaciones tisulares -nefrocalcinosis- o insuficiencia renal severa)
- Tuvo o tiene antecedentes de litiasis cálcica (piedras o cálculos renales).
- Padece sarcoidosis (un trastorno del sistema inmunológico caracterizado por la formación de masas de tejido anormal - granulomas- en ciertos órganos del cuerpo).
- Padece problemas en el esófago que retrasan el vaciado esofágico (como la estenosis o acalasia).

No debe ser administrado en mujeres embarazadas o que estén amamantando. No debe ser administrado en menores de 18 años.

**Informar a su médico si:**

- Padece algún trastorno del tracto gastrointestinal (como esófago de Barrett, dificultad o imposibilidad de tragar, dolor de garganta al tragar, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis, úlcera).
- Aparece dolor abdominal, o en caso de aparición o agravamiento de cuadros de acidez.
- Padece dolor en el muslo, cadera o ingle.
- Ha sido tratado con radioterapia, quimioterapia, glucocorticoides.
- Presenta síntomas en el oído (como dolor, supuración o infección).
- Ha presentado hipocalcemia o hipovitaminosis D.
- Presenta deshidratación, desequilibrio electrolítico, diarrea o padece de síndrome de mala absorción intestinal.
- Está en tratamiento dental o va a ser intervenido de cirugía dental.
- Aparece dolor óseo, articular y/o muscular severos.
- Padece problemas renales.

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada, ya que el empleo de DISDUAL PLUS no está recomendado durante el embarazo.

Debe informarle si está amamantando, ya que el empleo de DISDUAL PLUS no está recomendado durante la lactancia.

**Uso de DISDUAL PLUS con otros medicamentos**

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.  
 Dr. PABLO R. STAHL  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. N° 42785



- Aspirina / antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (como ibuprofeno, diclofenac sódico, naproxeno).
- Productos que contengan calcio, hierro, magnesio, aluminio, incluyendo antiácidos y complejos vitamínico-minerales
- Antiulcerosos, como bloqueantes H<sub>2</sub> (como ranitidina, cimetidina) e inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, pantoprazol, esomeprazol).
- Glicósidos digitálicos (como digoxina).
  - Fluoruros (como fluoruro de sodio), bifosfonatos (como risedronato, alendronato, etidronato), fenitoína.
- Barbitúricos (como fenobarbital), primidona.
  - Antibióticos tetraciclinas por vía oral (como doxiciclina), (retrasar como mínimo 3 horas la administración de calcio).
  - Bloqueantes de los canales de calcio (como diltiazem, verapamilo).
  - Fosfatos (como fosfato de potasio, fosfato de sodio).
  - Diuréticos tiazídicos (como hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida).
    - Vitamina A.
  - Suplementos de calcio y vitamina D en altas dosis.
  - Análogos de vitamina D.
  - Corticoides.
  - Estramustina.
  - Hormonas tiroideas (levotiroxina).
    - Fluoroquinolonas (como ciprofloxacina, norfloxacina) y glucocorticoides sistémicos (como betametasona, hidrocortisona).
  - Colestiramina, colestipol o aceite mineral.

#### ¿Cómo tomar DISDUAL PLUS?

Para su información, la dosis recomendada es de 1 comprimido de ibandronato sódico una vez al mes, en la misma fecha todos los meses y 1 comprimido masticable de carbonato de calcio + vitamina D3 por día. No administrar ambos comprimidos de DISDUAL PLUS simultáneamente. Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado. Probablemente su médico evalúe con periodicidad el tratamiento y considere interrumpirlo luego de 3 a 5 años.

**Comprimidos recubiertos de ibandronato sódico:** el día de la semana elegido debe tomar el comprimido de ibandronato sódico por lo menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida del día (excepto agua), y previo a la administración de cualquier medicación o suplemento por vía oral, incluyendo calcio, antiácidos o vitaminas. No debe masticar ni disolver el comprimido en la boca. Debe tomarlo con un vaso de agua y estando erguido (sentado o de pie). Es importante que permanezca en esa posición durante los 60 minutos posteriores a la toma del comprimido.

**Comprimidos masticables de citrato de calcio + vitamina D3:** debe tomar el comprimido masticable de citrato de calcio + vitamina D3 1 ó 2 horas después de la administración de otros medicamentos o

IF-2020-42298245-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.

Dr. PABLO R. STAHL

DIRECTOR MÉDICO, 53018458

M.N. N° 12766

Página 53 de 58



alimentos, y al menos 1 hora después de la ingesta de ibandronato. No debe tomar ambos medicamentos simultáneamente.

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de DISDUAL PLUS?**

Si usted olvidó tomar una dosis del comprimido de ibandronato sódico, dado que el intervalo entre dosis es de 4 semanas, actúe de la siguiente forma:

- Si faltaran más de 7 días para la siguiente dosis, tome el comprimido en la mañana del día siguiente y continúe posteriormente de acuerdo al esquema de dosis programadas previamente. No deben tomarse 2 comprimidos en la misma semana.

- Pero si se acuerda menos de 7 días antes de la próxima dosis programada, no tome la dosis que olvidó. Espere hasta la mañana de su próxima dosis programada y luego siga tomando ibandronato como de costumbre.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de DISDUAL PLUS mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada de **DISDUAL PLUS**, consulte a su médico. En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de: Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247 / 6666

**¿Debo adoptar alguna precaución con la ingesta de alimentos durante el tratamiento con DISDUAL PLUS?**

Evite la ingesta simultánea de **DISDUAL PLUS** y alimentos o bebidas enriquecidos con calcio, magnesio, hierro y aluminio, alimentos con salvado y cereales.

Evite el tabaco y las bebidas con alcohol y con cafeína.

**4. Posibles efectos adversos**

**DISDUAL PLUS** puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con ibandronato sódico, incluyen: hipertensión, dispepsia (trastorno de la digestión, cuyos síntomas más frecuentes son náuseas, pesadez y dolor de estómago, ardor, flatulencia), náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, artralgia (dolor de las articulaciones), dolor de espalda, dolor en las extremidades, osteoartritis localizada, mialgia (dolor muscular), calambres musculares, nasofaringitis, rinitis, bronquitis, cefalea, mareo, rash, infección del tracto urinario, insomnio, cuadro similar gripal. Otros efectos indeseables incluyen: síntomas de reacciones de fase aguda (como fiebre, taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria), inflamación ocular (como uveítis y escleritis), reacciones alérgicas (como reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo, asma, exacerbaciones, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis ampollosa), hipocalcemia, dolores óseos, musculares o articulares descriptos como intensos o incapacitantes, osteonecrosis de mandíbula (una condición rara de la



hueso de la mandíbula), osteonecrosis del conducto auditivo externo (una condición grave de los huesos del oído). Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con citrato de calcio + vitamina D3 incluyen: trastornos gastrointestinales de carácter leve (como constipación, diarrea, náuseas, flatulencia, intolerancia gástrica). Si usted presenta alguno de estos efectos indeseables o cualquier otro no mencionado aquí, consulte a su médico.

**¿Puede presentarse algún otro efecto indeseable?**

Tomar un bifosfonato, como ibandronato, para la osteoporosis puede aumentar el riesgo de fractura de fémur. En tal caso, es posible que sienta dolor en caderas, ingle o muslos varias semanas o meses antes de la fractura. Ante cualquier duda, consulte a su médico.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de DISDUAL PLUS en la página web de LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.: [www.temislostalo.com.ar](http://www.temislostalo.com.ar)

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**5. Conservación de DISDUAL PLUS**

Debe conservarse a una temperatura no mayor a 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad. No utilice **DISDUAL PLUS** después de su fecha de vencimiento. Mantenga éste y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

**6. Información adicional**

**Cada comprimido recubierto de Ibandronato (blanco), contiene:**

Ibandronato de sodio monohidrato ..... 168,75 mg  
(equivalente a 150 mg de Ácido ibandrónico)

Excipientes:

Lactosa monohidrato, Povidona, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Hypromellosa, Dióxido de titanio y Polietilenglicol 6000 .... c.s.

**Cada comprimido masticable de Calcio/Vit.D3 (amarillo), contiene:**

Carbonato de Calcio (equiv.500 mg Calcio elemental) .. 1.260,00 mg  
Vitamina D3 ..... 400,00 UI

Excipientes:

Sorbitol instantáneo, Esencia de banana, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Croscarmelosa sódica, Laca aluminica Amarillo de Quinoleína y Aspartame..... c.s.

**Contenido del envase:**







1 Comprimido recubierto de Ibandronato + 30 comprimidos masticables de Calcio y Vitamina D3.

2 Comprimidos recubiertos de Ibandronato + 60 comprimidos masticables de Calcio y Vitamina D3

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

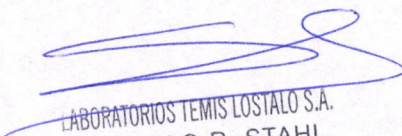
Ibandronato de sodio: Certificado N°53.207

Carbonato de Calcio/Vit.D3: Certificado N°51.182

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178(C1285ABF) Ciudad Autónoma de Bs.As.

DIRECCIÓN TÉCNICA: DR. PABLO STAHL, FARMACÉUTICO.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: .../.../...

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.  
Dr. PABLO R. STAHL  
DIRECTOR TECNICO - APODERADO  
M.N. N°12766





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-40616539 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.10.23 14:32:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.23 14:32:45 -03:00