



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-81340374-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-81340374-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada CORUBIN D / CARVEDILOL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CARVEDILOL 25 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; aprobado por Certificado N° 53.695.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CORUBIN D / CARVEDILOL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CARVEDILOL 25 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-05937927-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.695, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-81340374-APN-DGA#ANMAT

**CORUBIN D**  
**Carvedilol 25 mg**  
**Hidroclorotiazida 12,5 mg**  
Comprimidos  
Industria Argentina  
Venta bajo receta

## Fórmula

Cada comprimido contiene:

Carvedilol .....	25,00 mg
Hidroclorotiazida .....	12,50 mg
Celulosa microcristalina .....	97,44 mg
Lactosa .....	102,48 mg
Croscarmelosa sódica .....	8,87 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	0,75 mg
Estearato de magnesio .....	2,96 mg

## Acción Terapéutica

Antihipertensivo. Bloqueante alfa- y beta-adrenérgico. Diurético.

## Indicaciones

Hipertensión arterial sistémica, especialmente cuando no se ha logrado un descenso satisfactorio mediante la monoterapia.

## Características farmacológicas/propiedades

### Acción Farmacológica

**CORUBIN D** es la asociación de carvedilol, un fármaco que en la dosis terapéutica ejerce efectos vasodilatador y betabloqueante, con el diurético hidroclorotiazida. Especialmente indicado cuando la monoterapia con betabloqueantes no es suficiente, la administración adicional de un diurético constituye un recurso terapéutico de probada eficacia. El carvedilol y la hidroclorotiazida descienden la presión arterial mediante mecanismos de acción distintos y complementarios. Carvedilol: Posee una acción dual, betabloqueante no selectivo y vasodilatador. Controla la hipertensión arterial por bloqueo de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y actuando como vasodilatador al bloquear los receptores adrenérgicos alfa-1. Por otra parte, presenta efectos cardio- y vaso-protectores independientes del bloqueo alfa y beta y propiedades antioxidativas y antiproliferativas. Su efecto bloqueante es no-cardioselectivo y carece de actividad simpáticomimética intrínseca. Las propiedades betabloqueantes del carvedilol fueron demostradas en estudios clínicos efectuados tanto en sujetos sanos como hipertensos. El carvedilol inhibe en forma dosis-dependiente el incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial inducidos por la isoprenalina y por el ejercicio físico. Considerando que la resistencia periférica es

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

IF-2020-81773327-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA

uno de los principales factores reguladores de la presión arterial, los efectos vasodilatadores del carvedilol serían responsables del efecto antihipertensivo. El carvedilol logra un excelente equilibrio entre el bloqueo beta y la vasodilatación. Este balance determina que su acción sea esencialmente diferente a la de otros betabloqueantes, que en forma indefectible elevan la resistencia periférica al bloquear los receptores beta-2. Los efectos cardio- y vaso-protectores son mediados por el grupo carbazol de la molécula. Sus efectos antioxidantes han sido demostrados en numerosos estudios in vitro. Se ha comprobado que el carvedilol logra eliminar los radicales libres y simultáneamente inhibe la liberación de superóxidos, así como produce una marcada inhibición de la peroxidación lipídica, a diferencia de otros betabloqueantes que no presentan este efecto. El carvedilol inhibe también la proliferación aberrante del músculo liso vascular y presenta efectos favorables sobre la elasticidad de los eritrocitos, reduce la agregación plaquetaria y la viscosidad sanguínea, efectos de utilidad en la prevención del comienzo y la progresión de procesos trombóticos en pacientes hipertensos.

Hidroclorotiazida: La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa sobre el mecanismo tubular renal de absorción de electrolitos, aumenta la excreción urinaria de sodio y agua por inhibición de la reabsorción de sodio en la porción inicial de los túbulos distales y aumenta la excreción urinaria de potasio incrementando la secreción de potasio en el túbulo contorneado distal y en los túbulos colectores.

La diuresis ocurre alrededor de 2 horas luego de su administración, alcanza un máximo aproximadamente a las 4 horas y persiste alrededor de 12 horas.

### **Farmacocinética**

Carvedilol: El carvedilol es un racemato constituido por dos enantiómeros: S(-)-carvedilol y R(+)-carvedilol. El S-carvedilol posee propiedades bloqueantes alfa-1 y beta; en cambio, el R-carvedilol presenta solo propiedades bloqueantes alfa-1. Después de ser administrado por vía oral, el carvedilol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre el 25-35%, debido a un significativo metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad en pacientes con alteraciones del funcionamiento hepático puede incrementarse hasta un 80%. Su vida media aparente de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas, su clearance plasmático oscila entre 500 y 700 ml/min y su unión a las proteínas plasmáticas es superior al 96%. La concentración plasmática pico después de su administración oral se alcanza en 1-2 horas. La concentración del enantiómero R(+) es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-). El carvedilol se metaboliza extensamente en el hígado y menos del 2% de la dosis administrada se excreta en forma inalterada en la orina. Por desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico se producen tres metabolitos farmacológicamente activos. Algunos metabolitos hidroxilados presentan propiedades antioxidantes y antiproliferativas. Los metabolitos del carvedilol son excretados a través de la bilis y aparecen en las heces. La vida media de eliminación terminal aparente del R(+)-carvedilol oscila entre 5 y 9 horas y la del enantiómero S(-) entre 7 y 11 horas.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

IF-2020-81773327-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA

Las principales isoenzimas relacionadas con la metabolización del R(+) y S(-)-carvedilol en los microsomas hepáticos son la CYP2D6 y la CYP2C9, y en menor proporción: CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1. Tanto el carvedilol como sus metabolitos se excretan por la leche materna durante la lactancia.

Hidroclorotiazida: La hidroclorotiazida se absorbe con relativa rapidez luego de la administración oral. Su vida media es de 15 horas. El efecto diurético se inicia aproximadamente a las 2 horas. Llega al máximo a las 4 horas y la actividad persiste de 6 a 12 horas. Es eliminada por vía renal en forma inalterada.

### **Posología:**

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico y a la respuesta del paciente. Como posología media de orientación para adultos (a partir de los 18 años) se recomienda:

#### **Dosis inicial**

1/2 comprimido de **CORUBIN D** por la mañana, durante 2 días.

#### **Dosis de mantenimiento**

1 comprimido de **CORUBIN D** por día, por la mañana.

#### **Forma de administración:**

Ingerir los comprimidos sin masticarlos, con un poco de agua, indistintamente en ayunas, junto o después de los alimentos.

### **Contraindicaciones**

El medicamento se encuentra contraindicado en pacientes con bradicardia severa (menos de 45-50 latidos/min), shock cardiogénico, bloqueo de rama de segundo y tercer grado, enfermedad del nódulo sinusal (incluyendo bloqueo sinoauricular), angina variante o de Prinzmetal (vasoespástica), insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (presión arterial sistólica < 85 mmHg). Hipertensión pulmonar, cor pulmonale. Antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, asma, alteración grave de las funciones hepática y renal, anuria. Hipersensibilidad conocida al carvedilol, a la hidroclorotiazida, a las sulfonamidas y derivados, o a alguno de los componentes inactivos del producto. Hipopotasemia e hiponatremia refractarias. Hipercalcemia. Enfermedad de Addison. Administración concomitante de: inhibidores de la monoaminooxidasa o verapamilo y diltiazem por vía intravenosa. Diabetes mellitus descompensada. Embarazo. Lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Precauciones y Advertencias:**

En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, el medicamento deberá ser administrado con precaución ya que, tanto los digitálicos como el carvedilol pueden disminuir la conducción aurículoventricular. En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas en etapas avanzadas, función renal alterada (concentración de creatinina sérica > 1,8 mg/dl ó clearance de creatinina ≤ 30 ml/min) o hipotensión

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

IF-2020-81773327-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA

postural, el carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica. Los pacientes con diabetes mellitus cuyas glucemias experimenten marcadas variaciones o los individuos sometidos a ayuno estricto requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa; en estos casos, es necesario el monitoreo frecuente de los niveles de glucemia. Los pacientes con psoriasis no deben recibir fármacos betabloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasisiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas. Con carvedilol, al igual que con otros betabloqueantes, existe la posibilidad de un aumento de la sensibilidad frente a alérgenos o de reacciones anafilácticas severas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto. El carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis. Por su actividad betabloqueante, el tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente. La reducción debe ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica. Es posible que se produzca hipopotasemia, por lo que puede ser necesario suplementar la dieta con potasio. Puede aumentar la glucemia en los diabéticos y aparecer fotosensibilidad. La hipotensión y la hipopotasemia son más frecuentes en personas de edad avanzada. En tratamientos prolongados es conveniente controlar periódicamente el potasio, sodio y cloruro plasmáticos, así como la glucemia, la calcemia y la uricemia. Utilizar con precaución en cuadros de enfermedad renal severa (puede precipitar azoemia y efectos acumulativos del fármaco), así como también en trastornos hepáticos, ya que las alteraciones de fluidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

Deberá evaluarse la relación beneficio/riesgo de su administración en presencia de diabetes mellitus, gota, hiperuricemia, antecedentes de lupus eritematoso, pancreatitis e hipercalcemia. No debe administrarse en casos de hipofunción de las glándulas suprarrenales (enfermedad de Addison).

Los pacientes diabéticos pueden requerir un ajuste de las dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Puede aumentar el efecto antihipertensivo en el paciente sometido a simpatectomía. Las tiazidas deben ser discontinuadas previamente a la realización de pruebas para evaluar la función tiroidea.

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida, Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida de tal riesgo y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

IF-2020-81773327-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA

caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un cáncer cutáneo no melanocítico.

## **Interacciones:**

Deberán tenerse en cuenta las siguientes interacciones:

Antihipertensivos en general: Potenciación del efecto hipotensor y eventualmente reducción de la frecuencia cardíaca.

Rifampicina: Reducción de la disponibilidad sistémica del carvedilol y disminución de su efecto hipotensor.

Clonidina: Riesgo de crisis hipertensivas. Controlar minuciosamente la tensión arterial al inicio de la administración concomitante. Suspender en forma gradual, preferentemente primero el betabloqueante.

Nifedipina: La administración concomitante de nifedipina y carvedilol puede ocasionar un descenso brusco de la presión arterial.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos): Cuando se administren conjuntamente con carvedilol, se aconseja el monitoreo de la presión arterial y el control ECG, ante el riesgo de hipotensión, bradicardia o alteraciones del ritmo cardíaco. Evitar la administración intravenosa de antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos simultáneamente con carvedilol.

Digoxina: Pueden elevarse las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

Insulina y/o hipoglucemiantes orales: Los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden ser potenciados.

Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiacinas), antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol: Pueden potenciar la acción hipotensora del carvedilol.

Anestésicos: El carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo. Si un paciente debe ser sometido a una anestesia debe informar al facultativo acerca del tratamiento con carvedilol.

Si se usan concomitantemente con un diurético tiazídico, los siguientes fármacos pueden interactuar con el mismo.

Alcohol, Barbitúricos, Narcóticos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Corticosteroides, ACTH: Puede aumentar el déficit de electrolitos, en especial la hipopotasemia.

Aminas presoras: Puede disminuir la respuesta a las mismas, pero no lo suficiente para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes: Puede aumentar la sensibilidad a los mismos.

Litio: Aumenta el riesgo de toxicidad del litio.

AINE: Los AINE pueden disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivo de los diuréticos.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

IF-2020-81773327-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad:** No se han evidenciado efectos tóxicos, carcinogénicos ni mutagénicos.

**Embarazo:** Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda su administración durante el embarazo.

**Lactancia:** Las sustancias activas se excretan en la leche materna. En consecuencia, si se considera necesaria su administración, deberán instituirse métodos alternativos de alimentación infantil.

**Uso Pediátrico:** Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de esta asociación en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria**

Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la misma puede verse afectada. Esto puede ocurrir en mayor proporción al comienzo del tratamiento, al cambiar de dosis o de producto, o bajo el efecto del consumo concomitante de alcohol.

**Reacciones Adversas:**

Se han descrito las siguientes reacciones:

Sistema Nervioso Central: Mareos, cefaleas, cansancio (especialmente al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis), depresión mental, alteraciones del sueño, inquietud.

Cardiovasculares: Bradicardia, hipotensión ortostática, síncope; edemas; raramente, bloqueo A.V.; angina de pecho; raras veces, alteración de la circulación periférica; agravamiento sintomático de la claudicación intermitente y del síndrome de Raynaud; raras veces, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Respiratorias: Disnea, crisis asmáticas (especialmente en pacientes predispuestos); raras veces, congestión nasal; sibilancias, síntomas pseudogripales.

Gastrointestinales: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos; raras veces, constipación, pancreatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

Piel: Reacciones alérgicas (exantema, urticarias, prurito, fotosensibilidad), reacciones liquenoides; casos aislados de vasculitis necrotizante, psoriasis o exantema psoriasisiformes (pocas semanas o hasta años después del comienzo del tratamiento).

Hematológicas: Trombocitopenia, leucopenia, casos muy aislados de agranulocitosis, anemia, púrpura, depresión medular.

Otras: Alteraciones visuales, dolor en miembros inferiores, secreción lagrimal disminuida; raras veces, parestesias, irritación ocular, sequedad bucal, alteraciones de la micción, disfunción eréctil, aumento de peso, compromiso de la función renal (raras veces, insuficiencia renal); raras veces, anafilaxia, fiebre.

Pruebas de Laboratorio: Hiperglucemia (especialmente en pacientes predispuestos), glucosuria, hipercolesterolemia, aumento de los lípidos sanguíneos,

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

IF-2020-81773327-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASSIS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA

elevación de transaminasas séricas, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia; casos aislados de alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia.

### **Sobredosificación:**

La sobredosificación puede causar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas informadas. Las manifestaciones más frecuentes de una sobredosis podrían ser: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, trastornos respiratorios, sibilancias, bloqueo sinusal, hipoglucemia.

### **Tratamiento orientativo:**

No existe un antídoto específico.

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde de la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos o descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el médico decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado (CA), purgante salino (45 a 60 min después del CA), hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde (011) 4300-2115;
- Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### **Presentación:**

Envase conteniendo 10, 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos.

**Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25 °C). No retirar de su envase original hasta el momento de ingerir.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada  
por el Ministerio de Salud. Certificado N°:.....

DR. LAZAR y Cía S.A. Q. e I.  
Av. Vélez Sársfield 5855 - B1606 ARI – Carapachay.  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Fecha última revisión del prospecto:.....

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

IF-2020-81773327-APN-DGA#ANMAT

DANIELA A. CASAS  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-81340374- DR. LAZAR - Prospectos - Certificado N53.695.

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.22 07:25:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.22 07:25:41 -03:00