



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TECNICO 009-2005

AMBROXOL 15mg/2ml Amp INYECTABLE

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	Instituto Especializado de Salud Materno Perinatal (IESMP)
Medicamento Solicitado:	Ambroxol 500mg/2ml amp
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud
Condición (es) clínica (s) asociada(s):	Tratamiento de Enfermedad de Membrana Hialina Prevención de Enfermedad Pulmonar Crónica.
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adultos:	No consigna
b) Pediatría:	1.6 mg/kg/día por 7 días
Número de casos estimados bimestre:	Abr-May-Jun 2004 45
Cantidad solicitada para un bimestre:	Abr-May-Jun 2004: 315

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002:	No hay alternativas
ATC:	R05CB06 Ambroxol
Grupo Terapéutico OMS:	6. SISTEMA RESPIRATORIO/ Mucolítico



"Año de la Infraestructura para la integración"

Precio de venta unitario: El IESMP reporta un costo de S/.11.13 por día.

Dosis Diaria Prescrita: La dosis diaria prescrita por el IMP es De 1.6mg/kg (parenteral)

- Ambroxol es un medicamento considerado como coadyuvante no esencial en el tratamiento de diversas enfermedades del aparato respiratorio y que pertenece al grupo de fármacos mucolíticos. No se encuentra considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
- Ambroxol es un mucolítico de las vías respiratorias. En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de ampollas de 15mg/2ml y en la actualidad hasta mayo del presente cuenta con dos registros sanitarios vigentes ¹¹.

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:			
Ambroxol	15mg/2ml	Ampolla	E10872 R. S.
Ambroxol	15mg/2ml	Ampolla	E-08457 R. S.

- El Ambroxol, trans-4 ((2-amino-3,5-dibromobenzil) amino) ciclohexanol HCl, es un metabolito de la bromhexina con una alta afinidad por el tejido pulmonar^{1,7} Comparado a la concentración sérica se ha encontrado que tiene una concentración 16 veces mayor en el tejido pulmonar²⁰.
- Su acción farmacológica más importante es su actividad mucolítica y secretolítica. Se utiliza para disminuir la viscosidad del esputo normalizando la secreción de la glándula bronquial y aumento de la aclaración mucociliar. Tiene así mismo efecto en la modulación de producción de la proteína del surfactante³. Recientemente se ha demostrado propiedades antiinflamatorias cuando hay daño pulmonar⁵, y su efecto en la inhibición del daño ocasionado por los neutrófilos a nivel pulmonar⁴.



"Año de la Infraestructura para la integración"

- El ambroxol se ha utilizado en recién nacidos pretérminos a dosis de 7.5mg/kg/dosis en cuatro dosis vía endovenosa por 5 días consecutivos para el tratamiento del distress respiratorio. En los estudios realizados no reportan efectos adversos en este grupo poblacional con el uso de ambroxol¹⁷. En otro estudio realizado en neonatos con un síndrome de distress respiratorio severo se utilizó ambroxol a una dosis de 10mg/kg dos veces al día por 7 días¹⁶.
- Sweet et al, mencionan que no existe diferencia entre el uso de ambroxol en comparación con solución salina usado en infantes con síndrome de distress respiratorio en lo que respecta a mortalidad, pero sí una disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar. La metodología utilizada en dicho estudio no fue adecuada porque hubo un número de 31 de los 179 pacientes que no fueron incluidos en el análisis final⁸.
- En un estudio controlado, randomizado, ciego se evaluaron los cambios de la función pulmonar en recién nacidos pretérmino que se encontraban recuperando de un episodio de síndrome de distress respiratorio luego de un tratamiento inicial con ambroxol. Se encontró que este tratamiento temprano permitió una mejoría más rápida de la función pulmonar en el grupo tratado con ambroxol (10 días) vs placebo (23 días), pero pasado el día 28 no había diferencia significativa en lo que respecta a función pulmonar en ambos grupos¹⁷.
- Otro estudio clínico, controlado y randomizado que evaluó el efecto del uso de tratamiento temprano del ambroxol en la función pulmonar de recién nacidos pretérminos que estuvieron en ventilación mecánica y que desarrollaron displasia broncopulmonar. Encontraron que no había diferencia significativa en la función pulmonar de infantes tratados con ambroxol vs placebo⁷.
- Una revisión sobre la prevención y manejo de la enfermedad crónica pulmonar en los recién nacidos pretermino refiere que sólo hay un estudio al respecto y que podría existir un efecto favorable, pero su efecto a largo plazo es desconocido².
- Marini et al realizaron un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico en pacientes que requirieron ventilación mecánica en las primeras doce horas de vida, y a los cuales se les dividió en 2 grupos de ambroxol y placebo. La tasa de mortalidad en el grupo que recibió ambroxol fue de 39% comparado con un 53% del grupo tratado con placebo²¹.



"Año de la Infraestructura para la integración"

- El tratamiento de la enfermedad de membrana hialina actualmente se realiza con el uso de surfactante natural, medicamento considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente²².
- Entre otras consideraciones la adquisición, prescripción y uso de ambroxol se encuentra coste tratamiento/día y coste tratamiento completo en neonatos:
 - La dosificación de ambroxol vía endovenosa usada es de 20-30mg/kg/día con un coste diario que oscila entre S/.32.16 y S/.48.24 por paciente
 - Coste estimado por paciente con tratamiento completo de 7 días: entre S/.225.12 y S/.337.68.
 - Estimación del número de pacientes-año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 180 de acuerdo al reporte del IEMP.
 - Coste estimado anual : El coste anual estimado de esta adquisición varía entre S/.40521 y S/.60782.

III. CONCLUSIONES

1. El ambroxol es un medicamento mucolítico que no se considera dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales actualmente vigente en el petitorio.
2. El ambroxol es un medicamento coadyuvante posiblemente efectivo en el tratamiento de rescate del distress respiratorio severo en los recién nacido pretérmino, con un mayor impacto en la mortalidad, pero no previene las secuelas que se derivan de dicho cuadro. Habiendo pocos estudios en este grupo poblacional que indiquen un efecto beneficioso contundente.
3. La dosis utilizada en los estudios realizados en los recién nacido pretérminos (20-30mg/kg/día) difiere enormemente con la dosis utilizada propuesta en el informe del IEMP (1.6mg/kg), lo que podría contrarrestar su posible efecto



"Año de la Infraestructura para la integración"

beneficioso, por lo que se recomienda su uso a las dosis utilizadas en los estudios revisados.

4. El surfactante natural es un medicamento considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales con eficacia comprobada para el tratamiento de la enfermedad membrana hialina en recién nacidos pretérmino.
5. Por las razones descritas anteriormente la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Ambroxol 15mg/2ml ampolla autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Especializado Materno Perinatal no se encuentra justificada para su uso en el tratamiento de la enfermedad de membrana hialina y en el síndrome de distress respiratorio severo en recién nacidos pretérmino.
6. Esta solicitud debió realizarse en forma previa a la adquisición de **Ambroxol 15mg/2ml ampolla** (Art. 3 inciso b de la Resolución Ministerial 611-2004/MINSA). Asimismo de acuerdo a la evaluación realizada informar que:
 - a. El sustento anexado no es bueno.
 - b. No contiene costos a los cuales fue adquirido dicho medicamento
 - c. Deberán reevaluar la dosis utilizada por diferir con la dosis utilizada en los estudios que indican un posible efecto beneficioso.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Wauer RR, Schmalish G, Hammer H, Buttenberg S, Weigel H, Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease Eur Respir J 1989; 2 (Suppl 3): 57S-65S.
2. Prakesh S Shah Current Perspectives on the Prevention and Management of Chronic Lung Disease in Preterm Infants Pediatr Drugs 2003 5(7) 463-480.
3. Seifart C, Clostermann U, Seifart U, Muller B, Vogelmeier C, von Wichert P, Fehrenbach H. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Feb 15;203(1):27-35.
4. Ottonello L, Arduino N, Bertolotto M, Dapino P, Mancini M, Dallegri F. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. Br J Pharmacol. 2003 Oct;140(4):736-42.
5. Su X, Wang L, Song Y, Bai C. Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. Intensive Care Med. 2004 Jan;30(1):133-40. Epub 2003 Sep 20.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

6. Severina IS, Bussygina OG, Pyatakova NV, Khropov YV, Krasnoperov RA. Ambroxol as an inhibitor of nitric oxide-dependent activation of soluble guanylate cyclase. Eur J Pharmacol. 2000 Oct 27;407(1-2):61-4.
7. Schmalisch G, Wauer RR, Bohme B. Effect of early ambroxol treatment on lung functions in mechanically ventilated preterm newborns who subsequently developed a bronchopulmonary dysplasia (BPD). Respir Med. 2000 Apr;94(4):378-84.
8. Sweet DG, Halliday HL A risk-benefit assessment of drugs used for neonatal chronic lung disease. Drug Saf. 2000 May;22(5):389-404.
9. Su X, Wang L, Song Y, Bai C. Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. Intensive Care Med. 2004 Jan;30(1):133-40. Epub 2003 Sep 20.
10. Shah PS. Current perspectives on the prevention and management of chronic lung disease in preterm infants. Paediatr Drugs. 2003;5(7):463-80.
11. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
12. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
13. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2002. .
14. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios - Area de Acceso. Marzo 2005.
15. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
16. USP DI 2002- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
17. Schmalish G, Wauer RR, Bohme Bernd. Changes in pulmonary function in Preterm Infants recovering from RDS with Ambroxol. Ped Pulm 27:104-112 1999
18. Sweet DG, Halliday HL. Current perspectives on the drug treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Paediatr Drugs. 1999 Jan-Mar;1(1):19-30.
19. Lee HJ, Joung SK, Kim YG, Yoo JY, Han SB. Bioequivalence assessment of ambroxol tablet after a single oral dose administration to healthy male volunteers. Pharmacol Res. 2004 Jan;49(1):93-8.
20. Mezzetti M, Colombo L, Marini M, Crosi V, Pierfederici P, Mussini E. A pharmacokinetic study on pulmonary tropism of ambroxol in patients under thoracic surgery. Eur J Emerg Surg Intensive Care 13: 179-185.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

21. Marini A, Franzetti M, Gios G et al: Ambroxol in the treatment of idiopathic respiratory distress syndrome. Respiration 1987; 51(suppl 1):60-67.
22. Eichenwald E, Cloherty J, Stark. A Manual of Neonatal Care. Lippincott Williams & Wilkins; 5th edition. 2003.

Lima 10 de Junio del 2005

AVL/SVL/SRR/srr