



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 Nº 12-2005**

**AMBROXOL 30 MG/5ML JBE**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Institución Solicitante:                | DISA I CALLAO                        |
| Medicamento Solicitado:                 | Ambroxol 30mg/ml jbe                 |
| Alternativas del PNME 2002:             | No consigna en la solicitud          |
| Condición (es) clínica (s) asociada(s): | Afecciones de las vías respiratorias |
| Dosificación señalada en solicitud:     |                                      |
| a) Adultos:                             | No consigna en la solicitud          |
| b) Pediatría:                           | No consigna en la solicitud          |
| Número de casos estimados bimestre:     | No consigna en la solicitud          |
| Cantidad solicitada para un bimestre:   | No consigna en la solicitud          |

**II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Alternativas del PNME 2002: | No hay alternativas                                   |
| ATC:                        | R05CB06 Ambroxol                                      |
| Grupo Terapéutico OMS:      | 6. SISTEMA RESPIRATORIO/ Mucolítico                   |
| Precio de venta unitario:   | La DISA I CALLAO reporta un costo de S/.2.72 por día. |
| Dosis Diaria Prescrita:     | No consigna dosis diaria prescrita en la              |



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

Solicitud.

- 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 jarabe 30mg/5ml y en la actualidad hasta mayo del presente cuenta con 34 registros sanitarios vigentes <sup>11</sup>.

| <b>Medicamento</b>                |          | <b>Registros Sanitarios vigentes</b> |          |
|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|
| <b>a) Medicamento solicitado:</b> |          |                                      |          |
| Ambroxol                          | 30mg/5ml | jbe                                  | 34 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<sup>1,7</sup> Comparado a la concentración sérica se ha encontrado que tiene una concentración 16 veces mayor en el tejido pulmonar.<sup>20</sup>
- Su acción farmacológica es su actividad mucolítica y secretolítica. <sup>16</sup> Se utiliza para disminuir la viscosidad del esputo normalizando la secreción de la glándula bronquial y aumento de la aclaración mucociliar. Estudios realizados in vitro muestran que podría tener un efecto en la modulación de producción de la proteína del surfactante.<sup>3</sup> Un estudio reciente realizado en murinos refiere que el ambroxol tiene propiedades antiinflamatorias cuando hay daño pulmonar en este tipo de modelo experimental;<sup>5</sup> y efecto en la inhibición del daño ocasionado por los neutrófilos a nivel pulmonar, de acuerdo a estudios realizados in vitro.<sup>4</sup>
- Por vía oral la dosis recomendada es de 15mg/día para niños menores de 2 años, de 15 a 30 mg/día para niños mayores, de 30 a 45 mg/día para niños mayores de 5 a 12 años y 60 a 90 mg/día para niños mayores de 12 años.



### *"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 ambroxol<sup>17</sup>. 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 final<sup>8</sup>.

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 grupos<sup>17</sup>. 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 brocopulmonar. Encontraron que no había diferencia significativa en la función pulmonar de infantes tratados con ambroxol vs placebo<sup>7</sup>.

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 desconocido<sup>2</sup>. 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 placebo<sup>21</sup>.

- 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 vigente<sup>22</sup>.
- Una revisión sistemática sobre el uso de fármacos mucolíticos para las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica concluyen que en bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tratamiento con mucolíticos se asocia con una reducción de las exacerbaciones agudas y días de enfermedad. Sin embargo en esta revisión



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

no hay mejoría en la función pulmonar y el medicamento mas estudiado fue la acetilcisteína, solo incluyeron un estudio de ambroxol por lo que no se debe extrapolar los resultados de este estudio para el uso de ambroxol.<sup>23</sup>

- El reporte de la Estrategia global para el Diagnóstico, Manejo, y Prevención de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica concluyen que el beneficio de uso del ambroxol es pequeño y por lo tanto no recomiendan su uso sistemático para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>24</sup>
- Maleaba et al realizaron un estudio clínico, randomizado, doble ciego sobre el uso de ambroxol en la prevención de las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y concluyen que no hay diferencia estadística significativa entre el grupo de pacientes tratado con ambroxol y el grupo placebo en la prevención de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>25</sup>
- El Reporte Mundial sobre la Estrategia Global para el Manejo y Prevención del Asma no mencionan a los mucolíticos como parte del manejo del asma.<sup>26</sup>
- Fragoso et al realizaron un estudio clínico randomizado de ambroxol+loratadina versus loratadina para el tratamiento de las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos en niños de 6 a 12 años, concluyen que la combinación de ambroxol/loratadina es mas eficaz para controlar la congestión nasal que la loratadina al décimo día de tratamiento. Sin embargo en este estudio no existe criterios de inclusión y exclusión adecuados, no hay datos del uso concomitante de otros medicamentos entre ambos grupos y su respectiva distribución, tampoco mencionan la incidencia de infecciones respiratorias altas en ambos grupos que podría afectar la evolución clínica de cada grupo por lo que los datos presentados no pueden ser aplicables para el resto de pacientes.<sup>27</sup>
- El costo de tratamiento/día y costo tratamiento completo en pacientes es de acuerdo a lo siguiente:
  - La dosificación recomendada de ambroxol vía oral varía entre 15 a 90mg/ día con un coste de tratamiento completo que oscila entre S/.2.72 y S/.5.44 por paciente
  - Estimación del número de pacientes-año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: No reportado en la solicitud.
  - Coste estimado anual: No se pueden realizar los cálculos por falta de datos en la solicitud.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**III. CONCLUSIONES**

1. El ambroxol es un medicamento mucolítico que no se considera en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales actualmente vigente.
2. No hay estudios clínicos sobre el tratamiento del distress respiratorio que avale su uso en neonatos y que indiquen un efecto beneficioso contundente.
3. 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.
4. El ambroxol en otras enfermedades del sistema respiratorio como asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquitis crónica no ha demostrado eficacia en el tratamiento de estas enfermedades.
5. Por las razones descritas anteriormente la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Ambroxol 30mg/5ml jarabe autorizada por el Comité Farmacológico de la Disa I Callao no se encuentra justificada para su uso en el tratamiento de afecciones respiratorias.

**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.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

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.
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.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

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.
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.
23. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271 ( 26 May )
24. Romain A. Pauwels, A. Buist, Peter M. A. Et al Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 163, Number 5, April 2001, 1256-1276.
25. Malerba M, Ponticiello A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther.* 2004;17(1):27-34.
26. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2004 accesado en Junio en <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=60>
27. Frago A, Orozco S. Efecto de diez días de tratamiento con la combinación loratadina/ambroxol en solución, sobre las manifestaciones de la rinitis alérgica asociada a tos en niños de 6 a 12 años.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**AVL/VDZ/SVL/SRR/srr**  
15-07-05