

MONOGRAPHIE

^{Pr}NOVO-BENZYDAMINE

(Rince-bouche de benzydamine, à 0,15 % p/v)

Analgésique local

Novopharm Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
14 mai 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 121722

MONOGRAPHIE

PrNOVO-BENZYDAMINE
(Rince-bouche de benzydamine, à 0,15 % p/v)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Analgésique local

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des études chez l'animal, sur l'administration par voie parentérale, ont permis de démontrer que le chlorhydrate de benzydamine possédait des propriétés analgésiques/anti-inflammatoires. Cet effet n'est pas médié par l'axe hypophysaire-surrénal. Des études sur la voie topique d'administration ont permis de démontrer les propriétés anesthésiques topiques du chlorhydrate de benzydamine. Dans des études contrôlées sur des muco­sités oropharyngées chez l'humain dues à la radiothérapie, le rince-bouche de chlorhydrate de benzydamine a procuré un soulagement en diminuant la douleur et l'œdème. Des études analogues menées auprès de patients souffrant de maux de gorge aigus ont confirmé le soulagement des douleurs.

Le chlorhydrate de benzydamine a été détecté dans le sang et l'urine après quatre gargarismes de 20 secondes chacun, en successions rapides, avec un volume équivalent à 25,5 mg de benzydamine par 70 kg de poids corporel à chaque fois (environ 17 ml par gargarisme). Le taux plasmatique maximal moyen de 59 ng/ml (intervalle : 17 – 173) a été obtenu deux heures après le gargarisme. À titre de comparaison, une dose de 17 ml, une fois avalée, a donné lieu à un taux plasmatique maximal moyen de 180 ng/ml (intervalle : 102 – 324), et aux mêmes résultats deux heures après l'ingestion. La benzydamine est encore détectable 24 heures plus tard, chez 7 sujets sur 10 ayant effectué un gargarisme (taux plasmatique moyen : 7 ng/ml) et chez 9 sujets sur 10 après l'ingestion de la substance (moyenne : 32 ng/ml).

L'excrétion urinaire s'est terminée de 3 à 4 jours après la prise d'une seule dose par les deux groupes; 46 % de la dose environ a été éliminée chez les sujets ayant effectué des gargarismes; et environ 26 % chez ceux qui ont consommé le produit. L'administration répétée du produit pendant 7 jours n'a pas provoqué d'accumulation significative du chlorhydrate de benzydamine dans le plasma.

INDICATIONS

Le rince-bouche NOVO-BENZYDAMINE (chlorhydrate de benzydamine) est indiqué pour le soulagement de la douleur des maux de gorge aigus et pour le soulagement symptomatique de la muco­sité oropharyngée causée par la radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Le rince-bouche NOVO-BENZYDAMINE (chlorhydrate de benzydamine) est contre-indiqué chez les sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du produit.

PRÉCAUTIONS

L'utilisation de chlorhydrate de benzydamine non dilué peut entraîner une irritation locale se traduisant par une sensation de brûlure chez les patients atteints d'anomalies muqueuses. Au besoin, la solution peut être diluée (1:1) dans de l'eau tiède.

Dans la mesure où la benzydamine est absorbée à partir de la muqueuse buccale, et qu'elle est excrétée principalement sous forme inchangée dans l'urine, elle pourrait exercer une action systémique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Grossesse

L'innocuité du chlorhydrate de benzydamine n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Le rapport risque/bienfait doit être corroboré avant que les patientes ne puissent utiliser le rince-bouche NOVO-BENZYDAMINE.

Pédiatrie

L'innocuité et les directives posologiques n'ont pas été établies pour les enfants âgés de cinq ans ou moins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus souvent signalés sont : engourdissement local (9,7 %), sensation de brûlure ou de picotements locaux (8,2 %), nausées ou vomissements (2,1 %).

Les effets les moins fréquents sont une irritation à la gorge, la toux, la sécheresse buccale associée à la soif, la somnolence et les céphalées.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Il n'existe pas de cas connus de surdosage avec les rince-bouche à base de chlorhydrate de benzydamine. Puisqu'il n'existe pas d'antidote contre la benzydamine, les cas d'ingestion excessive du rince-bouche devraient recevoir un traitement symptomatique d'appoint pour éliminer rapidement le médicament de l'organisme.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chaque gargarisme ou rinçage doit se faire à l'aide d'au moins 15 ml de la solution, et être répété de trois à quatre fois par jour, selon la gravité de l'affection. La solution doit être en contact avec la muqueuse enflammée pendant au moins 30 secondes, puis doit être recrachée. La solution doit également être administrée un jour avant l'amorce de la radiothérapie et se poursuivre quotidiennement pendant la période du traitement, et même après l'arrêt de la radiothérapie, jusqu'à ce que l'amélioration souhaitée soit obtenue.

Dans les cas de maux de gorge aigus, il convient de se gargariser avec 15 ml toutes les 1,5 à 3 heures. La solution doit être recrachée après utilisation.

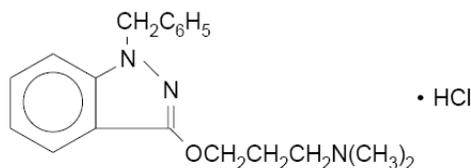
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : chlorhydrate de benzydamine

Dénominations systématiques : 1) 1-Propanamine, *N,N*-diméthyle-3-[[1-(phenylméthyle)-1*H*-indazol-3-yl]oxy]-, monochlorhydrate
2) 1-Benzyl-3-[3-diméthyle-amino)propoxy]-1*H*indazole monochlorhydrate

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{23}N_3OAHCl$

Masse moléculaire : 345,87

Point de fusion : 157 °C – 160 °C

pH : De 4,5 à 5,5 (H₂O à 3 %)

Description : Poudre cristalline de couleur blanche à blanc crémeux, librement soluble dans l'eau, l'alcool, le méthanol et le chloroforme. Légèrement soluble dans l'acétone et particulièrement insoluble dans l'éther.

Composition : Ingrédients non médicinaux : alcool, acide citrique (pour l'ajustement du pH), jaune FD&C n° 6, glycérine à 96 %, méthylparabène, arôme naturel et artificiel du rince-bouche, polysorbate 80, propylparabène, eau purifiée, solution de sorbitol.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Le rince-bouche NOVO-BENZYDAMINE (solution de chlorhydrate de benzydamine à 0,15 %, p/v) doit être conservé à la température ambiante (15°-30 °C). Ne pas congeler.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le rince-bouche NOVO-BENZYDAMINE (solution de chlorhydrate de benzydamine à 0,15 % p/v) est offert en bouteilles PET contenant 100 ml et 250 ml d'un liquide clair, jaune-vert, ayant une odeur caractéristique proche de la menthe.

PHARMACOLOGIE

Lors d'expériences chez l'animal, l'administration parentérale de chlorhydrate de benzydamine a inhibé les symptômes morphologiques et les douleurs dus à plusieurs inflammations expérimentales (produites par la carragénine, la sérotonine, l'histamine, la levure, le kaolin, le dextran, l'albumine d'œuf, les boulettes de coton et les granulomes d'huile de croton, et l'inhalation d'acroléine).

Cette substance a relativement peu d'effet, voire aucun effet, sur l'adjuvant de Freund de l'arthrite et sur l'érythème produit par rayons UV ou des rayons X.

L'activité analgésique de la benzydamine était plus prononcée dans les modèles expérimentaux de l'inflammation que dans ceux de la douleur non inflammatoire.

Le mécanisme d'action anti-inflammatoire n'est pas lié à une stimulation de l'axe hypophysaire-surrénal. Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la benzydamine inhibe la biosynthèse des prostaglandines dans certaines conditions, mais ses propriétés particulières n'ont pas été bien élucidées.

Le chlorhydrate de benzydamine possède une activité anesthésique locale à des faibles concentrations (0,15 % - 1,0 %) comme l'a démontré l'inhibition du réflexe cornéen ou des expériences menées auprès d'humains à l'aide du rince-bouche à la benzédamine.

Les réflexes périphériques ont été transitoirement inhibés après l'administration i.v. du produit à des chats.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie	DL ₅₀ (mg/kg)					
	Souris	Rat	Lapin	Chat	Chien	Cheval
i.v.	33	–	–	22	29	23
i.p.	110	100	–	–	–	–
s.c.	218	–	–	–	–	–

<i>p.o.</i>	515	1 050	400	–	–	–
-------------	-----	-------	-----	---	---	---

Les effets toxiques aigus chez la souris et le rat incluent la relaxation musculaire, l'ataxie et, à des doses létales, la prostration et des convulsions cloniques.

Toxicité subaiguë

La benzydamine a été administrée à des rats (Long-Evans) à raison de doses quotidiennes orales de 200 mg/kg pendant 1 mois, augmentées de 200 à 300 mg/kg en 1 mois ou de 250 à 500 mg/kg en 3 mois, mélangées aussi à leur nourriture (0,5 % pendant 3 mois; 0,01 % et 0,1 % pendant 6 mois). L'hypertrophie hépatique et une diminution du taux de croissance ont été observées chez des rats traités par des doses de 300 à 500 mg/kg par jour ou alimentés de nourriture contenant 0,5 % du produit. Aucun changement toxique histologique n'a été trouvé dans le foie ou d'autres organes. Sept rats sur 30 sont morts dans les 5 jours suivant l'augmentation de la dose quotidienne, de 250 à 500 mg/kg.

Des souris (CF-1) ont reçu une alimentation contenant 0,01 % ou 0,1 % de benzydamine pendant 6 mois (environ 15 et 150 mg/kg). Les souris ont présenté une augmentation du poids hépatique, sans changement histologique, lorsque la concentration du produit était plus élevée. Aucun autre changement pathologique n'a été noté.

Des chiens ont reçu de la benzydamine à 30 mg/kg *p.o.* pendant 1 ou 6 mois. L'augmentation des doses quotidiennes de 45 mg/kg a provoqué des vomissements. Aucun changement quant au comportement, à la croissance, au poids des organes, à l'histologie, à la numération sanguine, à l'analyse d'urine, au taux de SGOT, à la glycémie, au taux d'azote uréique sanguin, à l'électrophorèse sérique et à la résistance osmotique des globules rouges n'a été observé.

L'administration topique (gel à 5 %) sur la peau de rats et de lapins pendant 30 jours n'a pas entraîné de toxicité générale.

Toxicité chronique

Des rats (Charles River) ont reçu des doses orales quotidiennes de 0, 10, 50 et 250 mg/kg pendant 18 mois; l'analyse d'urine, les tests hématologiques et les mesures de la glycémie à jeun, le taux d'azote uréique, le taux de SGOT ou de SGPT, le temps de Quick et le temps de coagulation ont tous donné lieu à des résultats dans les limites normales. Chez les femelles, les doses élevées ont entraîné une hyperactivité. Les animaux ayant reçu une dose élevée du produit ont présenté un ralentissement du taux de croissance. Le rapport du poids du foie/poids corporel a augmenté chez les mâles ayant reçu le niveau posologique le plus élevé. Les tests biochimiques et hématologiques ont donné des résultats normaux.

Une expérience de 12 mois menée auprès de singes Rhésus traités par des doses quotidiennes de 0, 7, 20 et 60 mg/kg par gavage (10 animaux par dose) n'a révélé aucune altération pathologique des tests biochimiques et hématologiques effectués.

Deux animaux sont morts après avoir reçu une dose unique de 120 mg/kg, et deux autres ont été sacrifiés dans un état agonisant après administration de 60 mg/kg par jour, après trois jours et demi et trente-deux jours, respectivement.

Tolérance locale

Les rats paraissent sensibles aux applications cutanées de chlorhydrate de benzydamine en gel de 5 % pendant 30 jours, à raison de 0,5 et 1 g par jour. Aucune irritation notable n'a été observée sur la peau normale ou lésée de lapin à qui on avait appliqué le même gel pendant 30 jours, ou une crème à 5 % pendant 1 jour. Des chats, des chiens et des poneys ont reçu une application biquotidienne de crème à 5 % sur une peau rasée sans présenter de signes d'intolérance.

Des injections sous-cutanées à des rats et les instillations dans la conjonctive de lapins ont produit des symptômes transitoires d'irritation avec des concentrations de 0,25 % et plus.

Aucune sensibilisation n'a pu être démontrée après l'administration d'injections intradermiques répétées (0,1 %) à des cobayes.

Études sur la reproduction

L'administration par voie orale de chlorhydrate de benzydamine n'a pas augmenté la fréquence des malformations fœtales chez la souris, le rat et le lapin. Aucune anomalie squelettique non spécifique, ni retard d'ossification n'ont été rapportés chez les petits des souris ayant reçu 100 mg/kg/jour par voie s.c. ou 240 mg/kg/jour *p.o.* et chez des rats traités par 150 mg/kg/jour par voie s.c. ou 240 mg/kg/jour *p.o.* La fréquence des fœtus morts a augmenté chez les rats, surtout lorsque les doses étaient plus élevées (200 et 240 g/kg/jour *p.o.*).

Ces résultats ont été accompagnés de faibles poids maternels dans les groupes posologiques élevés, et ont été considérés comme des manifestations d'une toxicité maternelle plutôt qu'un effet tératogène précis sur le développement fœtal.

RÉFÉRENCES

1. Balato N, Lembo G, Patruno C, Bordone F, Ayala F. Contact dermatitis from benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 105.
2. Baldock GA, Brodie LF, Chasseaud LF, Taylor T, Walmsley LM. Pharmacokinetics of benzydamine after intravenous, oral, and topical doses to human subjects. *Biopharm Drug Disp* 1991, 12: 481-92.
3. Bruynzeel DP. Contact allergy to benzydamine. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 313-14.
4. Catanese B, Grasso A, Silvestrini B. Studies on the absorption and elimination of benzydamine in the mouse, rat, dog and man. *Arzneim Forsch* 1966; 16: 1354-57.
5. Christophersen J. Allergic contact dermatitis to benzydamine. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 106-07.
6. Fernandez de Corres L. Photodermatitis from benzydamine. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 285.
7. Foti C, Vena GA, Angelini G. Occupational contact allergy to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 328-29.
8. Froidevaux A-C. Traitement de la rhinite aigue. Experimentation en double aveugle chez l'adulte d'une solution a 1% de benzydamine en application topique par rapport a un placebo. *Revue Med Suisse Rom* 1992; 112: 277-80.
9. Froom J. Benzydamine oral rinse for sore throat. *Curr Ther Res* 1979; 26(6): 856-61.
10. Goday Bujan JJ, Ilardia Lorentzen R, Soloeta Arechavala R. Allergic contact dermatitis from benzydamine with probable cross-reaction to indomethacin. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 111-12.
11. Harrison RG, O'Donnell PJ. The anti-inflammatory effects of benzydamine. *Toxicol Appl Pharm* 1970; 17: 355-60.
12. Jepson BA. Relieving the pain of pressure sores. *Lancet* 1992; 339: 503-04.
13. Kawaji A, Ohara K, Tababatake E. An assay of flavin- containing monooxygenase activity with benzydamine N-Oxidation. *Biol & Pharm Bull* 1994; 17 (5): 603-06.
14. Lisciani R, Scorza Barcellona P, Silvestrini B. Researches on the topical activity of benzydamine. *Eur J Pharm* 1968 3: 157-62.

15. McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, Glynn CJ, Moore RA. Benzydamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain* 1990; 40: 131-35.
16. Motley RJ, Reynolds AJ. Photodermatitis from benzydamine cream. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 66.
17. O'Callaghan CA, Andrews PA, Ogg CS. Renal disease and use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1994; 308: 110-11.
18. Scorza Barcellona P, Catanese B. Induzione enzimaticae funzionalita epatica ricerche sulla benzidamina. *Bol Chim Farm* 1966; 105: 367-74.
19. Silvestrini B, Catanese B, Del Basso P. Researches on the increase of liver weight produced by some drugs. *Biochem Pharm* 1966; 15: 249-54.
20. Silvestrini B, Garau A, Pozatti C, Cioli V. Pharmacological research on benzydamine - a new analgesic- anti-inflammatory drug. *Arzneim Forsch* 1966; 16: 59-63.
21. Silvestrini B, Garau A, Pozatti C, Cioli V, Catanese B. Additional pharmacological studies on benzydamine. *Arch Int Pharmacodyn* 1966; 163 (1): 61-9.
22. Silvestrini B, Scorza Barcellona P, Catanese B. Toxicology of benzydamine. *Toxicol Appl Pharm* 1967; 10: 148-59.
23. Silvestrini B, Tagliapietra L. Ricerche sperimentali sull'azione disinfettante della benzidamina. *Boll Chim Farm* 1968; 107: 353-61.
24. Simard-Savoie S, Forest D. Topical anesthetic activity of benzydamine. *Curr Ther Res* 1978; 23(6): 734-45.
25. Vermeulen HJ. A clinical investigation on the possible effects of benzydamine hydrochloride on liver function. *Arzneim Forsch* 1970; 20: 767-70.
26. Vincenzi C, Cameli N, Tardio M, Piraccini M. Contact and photocontact dermatitis due to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 125-26.
27. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 12^e édition 1985; p. 679.
28. Monographie – Tantum (chlorhydrate de benzydamine à 0,15 %, à solution); rince-bouche et gargarisme – Analgésique à action locale. Riker Canada inc., Burlington (Ontario), le 24 août 1982.