

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

PrTANTUM^{MC}

Rince-bouche de benzydamine, BP
chlorhydrate de benzydamine
1,5 mg/mL (0,15 % p/v)

**Rince-bouche
Analgésique local**

Bausch Health, Canada Inc.
2150 Boul. St-Elzéar Ouest
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
30 mars 2026

Numéro de contrôle #: 304791

NOM DU MÉDICAMENT

PrTANTUM^{MC}

Rince-bouche de benzydamine, BP
chlorhydrate de benzydamine
1,5 mg/mL (0,15 % p/v)

MODE D'ACTION

Des études expérimentales chez l'animal ont montré que TANTUM (chlorhydrate de benzydamine) a les propriétés d'un agent analgésique ou anti-inflammatoire lorsqu'il est administré par voie parentérale. Cet effet ne passe pas par l'axe hypophysosurrénalien. Des études ont montré que le chlorhydrate de benzydamine a des propriétés anesthésiantes locales lorsqu'il est utilisé par voie topique. Dans des études contrôlées chez des patients présentant des mucosités oropharyngées secondaires à une radiothérapie, l'utilisation de TANTUM a soulagé la douleur et réduit l'œdème. Des études similaires ont permis d'obtenir un soulagement de la douleur chez les patients avec de douloureux maux de gorge.

Après quatre gargarismes de 20 secondes se succédant rapidement, chaque fois avec un volume équivalent à 25,5 mg de benzydamine par 70 kg de poids corporel (environ 17 mL par gargarisme), le chlorhydrate de benzydamine a été détecté dans le sang et l'urine. La concentration plasmatique maximale moyenne de 59 ng/mL (intervalle de 17 à 173) a été obtenue 2 heures après l'ingestion. La benzydamine était toujours détectable 24 heures plus tard chez 7 sujets sur 10 après les gargarismes (concentration plasmatique moyenne de 7 ng/mL) et chez 9 sujets sur 10 après ingestion (moyenne de 32 ng/mL).

L'élimination par les urines s'est terminée de 3 à 4 jours après une seule dose dans les deux groupes; environ 46 % de la dose a été récupérée chez ceux qui s'étaient gargarisés, et 26 % chez ceux qui avaient ingéré le produit. L'administration répétée du produit pendant 7 jours n'a pas entraîné d'accumulation significative de benzydamine dans le plasma.

INDICATIONS

TANTUM (chlorhydrate de benzydamine) est indiqué pour soulager la douleur associée au mal de gorge aigu et pour le soulagement symptomatique des mucosités oropharyngées causées par une radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

TANTUM (chlorhydrate de benzydamine) est contre-indiqué chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des ingrédients de la formule ou à des composants du contenant.

PRÉCAUTIONS

L'utilisation de TANTUM (chlorhydrate de benzydamine) non dilué peut entraîner une irritation locale qui se manifeste par une sensation de brûlure chez les patients ayant des anomalies des muqueuses. Si nécessaire, la solution peut être diluée (1:1) avec de l'eau tiède.

Puisque TANTUM (chlorhydrate de benzydamine) est absorbé par la muqueuse orale et éliminé dans l'urine sous forme quasi inchangée, la possibilité qu'il exerce une action générale doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

TANTUM contient du méthylparabène et du propylparabène. Ces substances sont connues pour provoquer des réactions d'hypersensibilité, que ce soit en cas d'utilisation unique ou répétée.

Femmes enceintes

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de TANTUM pendant la grossesse.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, l'administration systémique d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peut induire une toxicité cardiopulmonaire et rénale chez le fœtus. En fin de grossesse, un prolongement du temps hémorragique peut survenir chez la mère et l'enfant, et l'accouchement peut être retardé.

On ignore si l'exposition systémique au TANTUM atteinte après administration topique peut être nocive pour l'embryon ou le fœtus.

Par conséquent, TANTUM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le bienfait attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Si son utilisation est nécessaire, la dose doit être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Il convient de prendre des précautions supplémentaires afin de ne pas avaler TANTUM.

Pédiatrie

L'innocuité et la posologie n'ont pas été établies chez les enfants de cinq ans ou moins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont : engourdissement local (9,7 %), sensation locale de brûlure ou de picotement (8,2 %), nausées et/ou vomissements (2,1 %).

Les effets indésirables les moins fréquemment signalés sont : irritation de la gorge, toux, sécheresse buccale associée à la soif, somnolence, maux de tête, bronchospasme, réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, et réaction de photosensibilité (fréquence inconnue).

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Des cas de surdosage intentionnel et accidentel ont été signalés avec le gargarisme à base de chlorhydrate de benzydamine. À des doses orales beaucoup plus élevées que celles recommandées, des symptômes de surdosage aigu de chlorhydrate de benzydamine ont été observés. Ces

symptômes, sans s'y limiter, comprennent des convulsions, une excitation, une transpiration excessive, une perte totale du contrôle des mouvements corporels (ataxie), des tremblements et des vomissements. Après un surdosage oral massif (500 à 3 000 mg par jour), des hallucinations visuelles, des nausées, des vomissements, une irritation de l'œsophage, de l'anxiété ou une excitation nerveuse (agitation), des maux de tête et de l'irritabilité ont été signalés et sont des signes courants d'abus ou d'usage récréatif de la benzydamine.

Comme il n'existe pas d'antidote spécifique pour la benzydamine, les cas de surdosage de la formulation doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique de soutien visant à éliminer rapidement le médicament.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut utiliser au moins 15 mL du liquide pour chaque gargarisme ou rinçage et répéter l'opération trois ou quatre fois par jour, selon la gravité des maux de gorge. Le liquide doit rester en contact avec la muqueuse enflammée pendant au moins 30 secondes, puis être craché. L'administration doit commencer la veille de la première séance de radiothérapie et continuer tous les jours pendant la période de traitement ainsi qu'après la fin des séances de radiation, jusqu'à ce qu'une amélioration satisfaisante ait été obtenue.

Pour le mal de gorge aigu, se gargariser la bouche avec 15 mL toutes les 1,5 à 3 heures. La solution doit être crachée après utilisation.

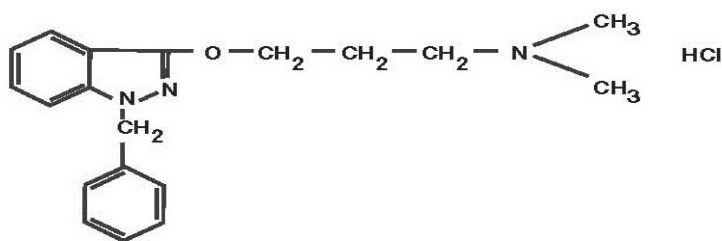
PRÉSENTATION

TANTUM (chlorhydrate de benzydamine) est offert en bouteilles de 100 et de 250 mL et se présente sous la forme d'un liquide jaune-vert clair contenant du 0,15 % de chlorhydrate de benzydamine, du méthylparabène et du propylparabène comme agents de conservation dans un solvant constitué d'eau, de glycérine et d'éthanol.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Hydrochlorure de benzydamine

Nom chimique : 1-benzyl-3-[3-diméthyl-amino) propoxy]-1H-indazole
monochlorhydrate.



Formule moléculaire : $C_{19}H_{23}N_3O.HCl$

Masse moléculaire : 345,86 g/mol

Propriétés physicochimiques

Description : Poudre blanche cristalline inodore

Solubilité : Soluble dans l'eau (10 % p/v), l'éthanol, le méthanol et le chloroforme, légèrement soluble dans l'éther et l'éther de pétrole.

PHARMACOLOGIE

L'administration parentérale de chlorhydrate de benzydamine dans des expériences chez l'animal a inhibé les symptômes morphologiques et la douleur dus à diverses inflammations expérimentales (produites par la carraghénine, la sérotonine, l'histamine, la levure, le kaolin, le dextran, l'albumine d'œuf, le granulome induit par un tampon d'ouate ou par l'huile de croton ou l'inhalation d'acroléine). Elle a eu relativement peu ou pas d'effet sur l'arthrite induite par l'adjuvant de Freund et sur l'érythème produit par des rayons UV ou par des rayons X.

L'activité analgésique de la benzydamine a été plus prononcée dans des modèles comportant une inflammation expérimentale que dans les cas où la douleur n'était pas de nature inflammatoire.

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

Le chlorhydrate de benzydamine a un effet anesthésiant local à de faibles concentrations (0,15 – 1,0 %), comme le démontre l'inhibition du réflexe cornéen chez les lapins ou les volontaires humains ayant utilisé un rince-bouche à base de benzydamine.

Les réflexes périphériques ont été temporairement inhibés après son administration par voie intraveineuse chez des chats.

PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations plasmatiques de benzydamine ont été mesurées après l'administration de TANTUM utilisé comme gargarisant/rince-bouche.

Trois groupes de volontaires en santé et à jeun ont participé à une étude croisée avec répartition aléatoire dans le cadre de laquelle une dose de 25,5 mg/70 kg de masse corporelle était ingérée ou utilisée comme rince-bouche et gargarisant. La solution devait être crachée après 20 secondes. Il fallait se rincer ainsi la bouche quatre fois de suite. La différence entre la quantité totale administrée et la quantité crachée a révélé que la quantité absorbée était de 9,67 mg/70 kg.

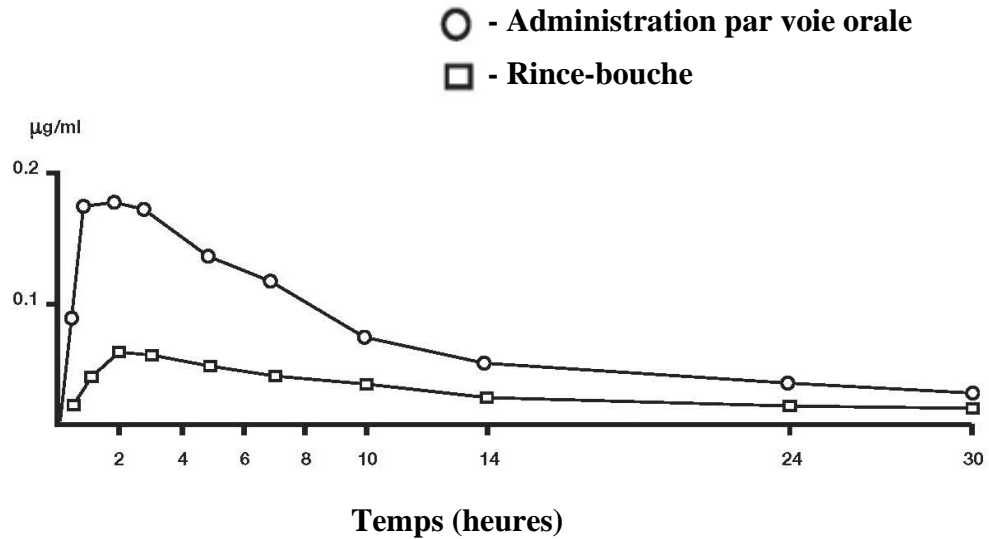
La Figure 1 montre les courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps. Comme on pouvait s'y attendre en calculant la différence entre les quantités ingérées après la déglutition et le gargarisme, la quantité absorbée variait de façon significative.

Après normalisation de la dose ingérée lors du gargarisme, aucune différence n'a été observée dans la quantité totale de benzydamine absorbée.

Dans le cadre d'une autre étude, les sujets ont reçu la même dose totale divisée en quatre doses égales à 5 heures d'intervalle pendant 7 jours. La quantité ingérée après déglutition était de 6,38 mg/70 kg quatre fois par jour et après gargarisme, elle était de 2,69 mg/70 kg 4 fois par jour. Tous les jours, des échantillons de sang étaient prélevés 3 heures après l'administration de la

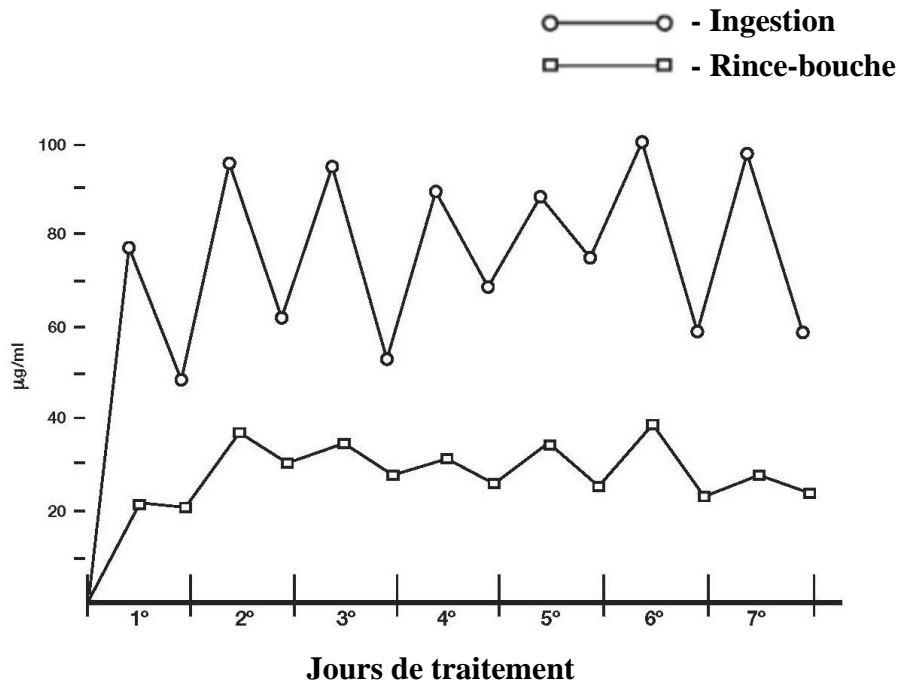
troisième dose et 24 heures après l'administration de la première dose. La Figure 2 présente les résultats obtenus. Les différences observées tiennent aux différences entre les doses, mais montrent qu'un état d'équilibre est obtenu 1 à 2 jours après l'administration du produit et qu'aucune quantité de benzydamine ne s'accumule. Les concentrations de benzydamine atteignent une valeur maximale peu élevée de 30 à 40 ng/mL après l'administration du médicament comme gargarisant.

Figure 1 : Délai d'obtention des concentrations plasmatiques chez un sujet de sexe masculin après administration de benzydamine comme rince-bouche comparativement à l'utilisation de la forme liquide du produit par voie orale comme rince-bouche



Jainchill et al., 422

Figure 2 : Taux plasmatiques de benzydamine après plusieurs administrations successives du produit



TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀(mg/kg)

VOIE D'ADMINISTRATION	SOURIS	RAT	LAPIN	CHAT	CHIEN	CHEVAL
i.v.	33	-	-	22	29	23
i.p.	110	100	-	-	-	-
s.c.	218	-	-	-	-	-
p.o.	515	1050	400	-	-	-

Les effets toxiques aigus chez les souris et les rats comprennent la relaxation des muscles, 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 des doses orales quotidiennes de

200 mg/kg pendant 1 mois, à des doses croissantes de 200 à 300 mg/kg pendant 1 mois ou de 250 à 500 mg/kg pendant 3 mois, ou mélangée à la nourriture (0,5 % pendant 3 mois; 0,01 % et 0,1 % pendant 6 mois). Une hypertrophie du foie et une baisse du taux de croissance ont été observées chez les rats ayant reçu des doses de 300 à 500 mg/kg/jour ou 0,5 % dans leur nourriture. Aucun changement histologique n'a été détecté dans le foie ou dans 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). À la concentration la plus élevée, le poids de leur foie a augmenté sans qu'il y ait eu de changements histologiques. Aucune autre altération pathologique n'a été observée.

Des chiens ont été traités avec la benzydamine à 30 mg/kg p.o. pendant 1 ou 6 mois. L'augmentation de la dose quotidienne jusqu'à 45 mg/kg a provoqué des vomissements. Aucun changement n'a été observé dans le comportement, la croissance, le poids des organes, l'histologie, les nombres de cellules sanguines, l'analyse d'urine, les valeurs de SGOT, le glucose, l'azote uréique du sang, l'électrophorèse sérique et la résistance osmotique des globules rouges.

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

Toxicité chronique

Des rats (Charles River) ont été traités quotidiennement avec des doses orales de 0, 10, 50 et 250 mg/kg pendant 18 mois; des analyses d'urine, des tests hématologiques et la glycémie à jeun, l'azote uréique sanguin, les valeurs de SGOT et de SGPT, le temps de prothrombine et le temps de coagulation ont été effectués et tous ces paramètres se trouvaient dans les limites de la normale. Les femelles traitées par des doses élevées ont manifesté de l'hyperactivité. Les animaux traités par des doses élevées ont présenté un taux de croissance inhibé. Dans le groupe recevant la dose la plus élevée, une augmentation du rapport pondéral foie/corps chez les mâles a été observée. Les épreuves biochimiques et hématologiques avaient des valeurs normales. Lors d'une expérience de 12 mois menée chez des singes rhésus traités par gavage avec des doses quotidiennes de 0, 7, 20 et 60 mg/kg (10 animaux par dose), les épreuves biochimiques et hématologiques n'ont révélé aucune altération pathologique.

Deux animaux sont morts après avoir reçu une seule dose de 120 mg/kg, tandis que deux autres ont été sacrifiés alors qu'ils étaient mourants après avoir reçu 60 mg/kg par jour pendant trois jours et demi et trente-deux jours, respectivement.

Tolérance locale

Les rats ont manifesté de la sensibilité lors de l'application topique d'un gel de chlorhydrate de benzydamine à 5 % pendant 30 jours, à 0,5 et 1 g/jour. Aucune irritation notable n'a été décelée sur la peau normale ou abrasée de lapin après l'application du même gel pendant 30 jours ou de la crème à 5 % pendant 1 jour. Pendant 2 semaines, la crème à 5 % a été appliquée sur la peau rasée de chats, de chiens et de poneys et aucun signe d'intolérance n'a été décelé.

Des concentrations de 0,25 % et plus injectées sous la peau des rats ou instillées dans la conjonctive de lapins ont généré des symptômes d'irritation temporaire.

Aucune sensibilisation n'a été démontrée après des injections intradermiques répétées (0,1 %) chez des cobayes.

Études sur la reproduction

L'administration par voie orale de chlorhydrate de benzydamine n'a pas fait augmenter l'incidence des malformations fœtales chez les souris, les rats et les lapins. On a rapporté des anomalies non spécifiques du squelette et un retard de l'ossification chez la progéniture de souris traitées avec 100 mg/kg/jour par voie sous-cutanée ou 240 mg/kg/jour par voie orale. L'incidence des morts fœtales a augmenté chez les rats, particulièrement aux doses plus élevées (200 et 240 mg/kg/jour par voie orale). Ces observations s'accompagnant de poids maternels inférieurs dans les groupes ayant reçu des doses élevées ont été considérées comme des manifestations d'une toxicité maternelle plutôt que comme un effet tératogène spécifique sur le développement fœtal.

RÉFÉRENCES

1. Froom, J. et Boisseau, V. Benzydamine Oral Rinse for Sore Throat. *Curr. Therap. Res.* 26:856-861, 1979.
2. Harrison, R.G. et O'Donnell, P.J. The anti-inflammatory effect of benzydamine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17: 355, 1970.
3. Scorza Barcellona, P. et Catanese, B. A chronic toxicity of benzydamine given intraperitoneally to rats. *H. Farmaco* 27: 113, 1972.
4. Simar-Savoie, S. et Forest, D. Topical anesthetic activity of benzydamine. *Curr. Therap. Res.* 23: 737, 1978.
5. Silvestrini, B., Garau, A., Pozztti, C. et Cioli, V. Pharmacological research on benzydamine – A new anti-inflammatory drug. *Arzneim.-Forsch.* 16: 59, 1966.
6. Silvestrini, B., Garau, A., Pozztti, C., Cioli, V. et Catanese, B. Additional pharmacological studies of benzydamine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* 163:61, 1966.
7. Silvestrini, B., Scorza Barcellona, P., Garau, A. et Catanese, B. Toxicology of benzydamine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10: 148, 1967.
8. Silvestrini, B. Benzydamine: A new anti-inflammatory drug. *Boll. Chim. Farm.* 105: 12, 1966.
9. Vermeulen, H.J. A clinical investigation on the possible effects of benzydamine hydrochloride on liver function. *Arzneim.-Forsch.* 20: 767, 1970.