



RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

AFINE SIROP

**(Paracétamol BP 125 mg, Chlorhydrate de phényléphrine BP 2.5 mg,
Maléate de Chlorphénamine BP 2.5 mg)**

(Flacon de 100 ml SIROP)

SUBIRA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.



SUBIRA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Subira Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

A/408, Fairlink Centre CHS,

Off link road, Andheri West,

Mumbai -400053,

India.

LIEU DE FABRICATION ET DE CONTROLE DES PRODUITS

Sai Mirra Innopharm Pvt. Ltd.

288,298 & 299 SIDCO Estate, Ambattur,

Chennai 600098, Tamil Nadu,

India.



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AFINE SIROP

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 5 ml de sirop contient :

Paracétamol125 mg

Chlorhydrate de phényléphrine 2.5 mg

Maléate de Chlorphénamine..... 2.5 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Composition qualitative et quantitative :

Sr. Non.	Ingrédients	spécification	Revendication d'étiquette	Qté/5ml en mg	% Plus de âge	Raison de l'inclusion
actif						
1.	Paracétamol	BP	125 mg	125,00	Néant	actif
2.	Chlorhydrate de phényléphrine	BP	2,5 mg	2,50	Néant	actif
3.	Méléate de chlorphénamine	BP	2,5 mg	2,50	Néant	actif
Excipients						
4.	Gomme xanthane	BP	---	4.00	Néant	Agent augmentant la viscosité
5.	Benzoate de sodium	BP	---	2,50	Néant	Conservateur antimicrobien
6.	Hydroxybenzoate de méthyle sodique	BP	---	5.00	Néant	Conservateur antimicrobien
7.	Hydrobenzoate de propyle sodique	BP	---	0,50	Néant	Conservateur antimicrobien
8.	EDTA disodique	BP	---	2,50	Néant	Agent chélatant
9.	Propylène glycol	BP	---	1125	Néant	Co-solvent
10.	glycérine	BP	---	8.75	Néant	
11.	Saccharose	BP	---	2500	Néant	base de sirop



12.	Acide citrique monohydraté	BP	---	6.00	Néant	Agent tampon
13.	Saccharine sodique	BP	---	2,00	Néant	agent mouillant
14.	Colorant érythrosine supra	IH	---	0,10	Néant	Agent colorant
15.	Arome de rose blanc (C6358)	IH	---	25.00	Néant	Agent de dégustation
16.	Eau purifiée	BP	---	qsp à 5 ml	Néant	Véhicule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

SIROP

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AFINE sirop est une préparation associant un analgésique, un antipyrétique, un décongestionnant nasal et un antihistaminique. AFINE sirop est indiqué pour le soulagement temporaire des symptômes associés au rhume, y compris la congestion nasale, les maux de gorge, les maux de tête, la fièvre et les douleurs légères, la rhinorrhée, les éternuements, les yeux qui piquent, les larmoiements excessifs et les douleurs aux sinus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Nourrisson : 1 mois -2 ans = 5 ml deux/trois fois par jour.
- Enfant de 2 ans = 10 ml deux/trois fois par jour.
- Ou tel que prescrit par le médecin ou le pharmacien.

Mode d'administration :

A administrer par voie orale.

4.3. Contre-indications

L'utilisation de AFINE sirop est contre-indiqué chez les patients présentant:

- Hypersensibilité à l'un des ingrédients de la formulation.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi



- En cas de réaction d'hypersensibilité rare, AFINE sirop doit être arrêté.
- AFINE sirop contient du Paracétamol et ne doit donc pas être utilisé avec d'autres produits contenant du Paracétamol.
- AFINE sirop doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique, un diabète sucré, une hyperthyroïdie, des problèmes cardiovasculaires, une épilepsie et un glaucome à angle fermé.
- Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines pendant le traitement par AFINE sirop.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Liées à la présence du paracétamol.

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

• Colestyramine : la colestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol.

Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.

• Inducteurs enzymatiques et alcool : le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.

• Probenécide : le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec du probénécide.

• Zidovudine : l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.

• Antagonistes de la vitamine K : un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé.

• Lamotrigine : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique.

• Métoclopramide et dompéridone ; résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.



• Interaction avec tests diagnostiques : l'administration du paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phototungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase.

- **Liées à la présence de la phényléphrine.**

Les inhibiteurs des monoamines-oxydases ainsi que les antidépresseurs tricycliques et la guanéthidine potentialisent l'effet hypertenseur de la phényléphrine.

AFINE ne peut être utilisé dans les 2 semaines qui suivent l'interruption d'un traitement aux inhibiteurs des monoamines oxydases.

- **Liées à la présence de la chlorphénamine.**

Potentialisation des dépresseurs du système nerveux central : hypnotiques, anesthésiques, sédatifs, alcool, ...

Potentialisation des effets atropiniques centraux en cas d'association avec d'autres anticholinergiques, antihistaminiques, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antiparkinsoniens, antispasmodiques atropiniques, disopyramide.

Les effets atropiniques se traduisent par les symptômes suivants : sécheresse buccale, troubles

de l'accommodation, constipation, rétention urinaire, confusion mentale ou excitation chez les patients âgés.

L'alcool, les sédatifs, les tranquillisants et les hypnotiques peuvent renforcer l'effet sédatif de la chlorphénamine.

L'action des β -bloquants peut être réduite par les antihistaminiques tandis que les effets des anticholinergiques peuvent être renforcés.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

• La sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

- En raison des effets somnolents de la chlorphénamine, l'utilisation de AFINE SIROP n'est pas recommandée.
- Ce médicament pouvant entraîner de la somnolence et des troubles de l'accommodation, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines seront particulièrement vigilants afin d'éviter les accidents.
- L'absorption de boissons alcoolisées et de sédatifs augmente encore l'état de somnolence.

4.8. Effets indésirables

Liés à la présence du paracétamol.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par

fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peut fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur



la base des données disponibles).

· Troubles hématologiques et du système lymphatique :

Très rare ($<1/10.000$) : thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose,

Fréquence indéterminée : anémie.

- Troubles du système immunitaire :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) : réactions allergiques,

Très rare ($<1/10.000$) : réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement,

Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

· Troubles du système nerveux :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) : mal de tête.

· Troubles gastro-intestinaux :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) : douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation.

· Troubles hépatobiliaires:

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) : Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère,

Très rare ($<1/10.000$) : hépatotoxicité,

Fréquence indéterminée : hépatite.

· Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) : prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire,

Très rare ($<1/10.000$) : de très rare cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.

· Affections du rein et des voies urinaires :

Très rare ($<1/10.000$) : pyurie stérile (urine trouble),

Fréquence indéterminée : néphropathies (interstitielle, néphrite, nécrose tubulaire) suite à utilisation prolongée de fortes doses.

· Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) : étourdissements, malaise.

· Lésions, intoxication et complication procédurales :

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) : surdosage et intoxication.

Liés à la présence de la chlorphénamine.

Somnolence diurne.

Effets atropiniques : sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire, confusion mentale ou excitation chez les patients âgés.

Intolérances digestives.

Des phénomènes d'excitation paradoxale ont été rapportés chez les enfants.

D'exceptionnelles réactions d'hypersensibilité au paracétamol et plus souvent au maléate de chlorphénamine ont été rapportées : rash cutané, urticaire, réactions de type anaphylactique.

Liés à la présence de la phényléphrine.

Céphalées, nervosité, insomnie, stimulation centrale, anxiété, états psychotiques, confusion, irritabilité, mal de tête, anorexie, nausée ou vomissements.

Hypertension, palpitations, tachycardie et troubles de la vision. Exceptionnellement des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments contenant de la phényléphrine, notamment en cas de non-respect des

contre-indications ou des mises en garde.

Déclaration des effets indésirables suspectés

- La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.
- Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

- Faire une vidange gastrique par lavage ou vomissements provoqués.
- Pour des effets hypertensifs intenses, utiliser la phentolamine. Des effets cardiaques doivent être monitorés et les électrolytes mesurés.
- Un monitoring rénal et cardiaque et l'administration d'un traitement approprié doit être instauré. Instituer un traitement de support, en maintenant une balance hydro électrolytique, correction de l'hypoglycémie, et administration de Vitamine K1 (si le ratio du taux de prothrombine dépasse 1.5).
- Chez l'adulte ayant une fonction hépatique normale, la dose toxique de paracétamol est de 150 mg/kg (en une prise), c'est à dire environ 10 grammes pour un adulte de 70 kg. Une insuffisance hépatique préexistante et une consommation chronique d'alcool peuvent abaisser le seuil de toxicité. Il faut rappeler qu'un surdosage massif associé à une déplétion en glutathion supérieure à 70% (ce qui requiert théoriquement chez l'adulte l'absorption de 15g de paracétamol et chez l'enfant une dose égale ou supérieure à 150 mg/kg de poids corporel) entraîne la formation en quantité accrue du métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxiqué, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort.
- Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration). L'accumulation du paracétamol due à un déficit du métabolisme n'a pas été observée aux doses thérapeutiques. La déplétion en glutathion, qui pourrait augmenter le risque de toxicité, ne se produit généralement pas.
- Les symptômes précoces, qui peuvent ne survenir que 12 heures après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique, peuvent comprendre : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales et transpiration. Les preuves cliniques et biologiques d'atteinte hépatique peuvent apparaître plus tardivement (48 à 72 heures).
- Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage au paracétamol, le patient doit être hospitalisé sans retard et les concentrations sériques doivent être déterminées aussi rapidement que possible dès la 4ème heure suivant l'ingestion.
- Des valeurs supérieures à 200 µg/ml à la 4ème heure ou à 50 µg/ml à la 12ème heure permettent de suspecter un risque élevé de nécrose hépatique.



Les tests fonctionnels hépatiques habituels doivent être pratiqués précocement et répétés à intervalles réguliers (24 heures).

Procédure d'urgence :

- Hospitalisation immédiate
- Prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol
- Administration de l'antidote N-acétylcystéine, en intraveineuse ou par voie orale, si possible dans les 8 heures après ingestion
- Administration de charbon actif, si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion
- Traitement symptomatique
 - L'absorption accidentelle de grandes quantités de chlorphénamine provoquera chez les jeunes enfants une stimulation centrale et des réactions anticholinergiques. Elles peuvent s'exprimer par de l'agitation, des hallucinations, de l'ataxie et des convulsions d'une part, et par la dilatation des pupilles, la sécheresse buccale, des rougeurs du visage, une hyperthermie et des troubles gastro-intestinaux d'autre part.
 - Chez les adultes, un effet dépresseur central, caractérisé par de la somnolence et un coma éventuel, est principalement observé.
 - Les intoxications aiguës dues à la phényléphrine sont caractérisées notamment par une hypertension, des palpitations, des troubles de la miction et de l'irritabilité.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Propriétés pharmacodynamiques :

- Paracétamol : analgésiques et antipyrétiques
- Chlorhydrate de phényléphrine : décongestionnants à usage systémique
- Maléate de chlorphénamine : antihistaminiques

Code ATC :

- Paracétamol : N02BE01
- Chlorhydrate de phényléphrine : R01BA53
- Maléate de chlorphénamine : R06AB04

Paracétamol :

- Le Paracétamol possède à la fois une activité analgésique et antipyrétique, ce que l'on croit principalement par son inhibition de la synthèse des prostaglandines dans le système

Chlorhydrate de phényléphrine :

- La phényléphrine est un agoniste des récepteurs post-synaptiques avec une faible affinité pour les récepteurs cardio-sélectifs et une activité stimulante centrale minimale.
- C'est un décongestionnant reconnu et agit par vasoconstriction pour réduire les œdèmes et les gonflements nasaux.

Maléate de chlorphénamine :

- Les antihistaminiques diminuent ou abolissent les actions de l'histamine dans le corps en bloquant de manière compétitive et réversible les sites récepteurs de l'histamine H1 sur les tissus.
- La chlorphénamine a également une activité anticholinergique. Les antihistaminiques agissent pour empêcher la libération d'histamine, de prostaglandines et de leucotriènes et il a été démontré qu'ils empêchent la migration des médiateurs inflammatoires. Les actions de la chlorphénamine comprennent l'inhibition de l'histamine sur les muscles lisses, la perméabilité capillaire et donc la réduction de l'œdème et de la papule dans les réactions d'hypersensibilité telles que l'allergie et l'anaphylaxie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de cette combinaison est bien adaptée et synergique. Tous les médicaments sont bien absorbés par voie orale.

Le Paracétamol:

- il est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal, les concentrations plasmatiques maximales se produisant entre 15 minutes et 2 heures après ingestion, selon la formulation. La dissolution et la vidange gastrique sont des étapes limitantes.
- La demi-heure moyenne d'absorption par la partie supérieure de l'intestin grêle n'est que de 7 minutes. La biodisponibilité orale absolue est d'environ 80 % et est indépendante de la dose dans la gamme de dose de l'ordre de 20 mg.kg-1. La dissolution semble être légèrement plus rapide dans le pH alcalin des intestins par rapport au pH acide de l'estomac.

Le chlorhydrate de phényléphrine:

- il est facilement absorbée après administration orale mais est soumise à un métabolisme pré systémique important, dont une grande partie se produit dans les entérocytes. En conséquence, la biodisponibilité systémique n'est que d'environ 40 %. Après administration, les concentrations plasmatiques maximales
- sont atteintes en 1 à 2 h. La demi-vie plasmatique moyenne est de l'ordre de 2 à 3 h.
- La phényléphrine subit une biotransformation importante, dans la paroi intestinale lors de l'absorption et dans le foie.
- Le volume de distribution est compris entre 200 et 500 l, mais il n'y a pas de données sur l'étendue de la liaison aux protéines plasmatiques. L'excrétion dans le lait maternel semble être minime.



- Bien que le médicament ne traverse pas le placenta, il existe des raisons pharmacologiques pour lesquelles il doit être évité pendant la grossesse.

Le maléate de chlorphénamine:

- Le maléate de chlorphénamine est absorbé relativement lentement par le tractus gastrointestinal, les concentrations plasmatiques maximales se produisant environ 2,5 à 6 heures après l'administration par voie orale.
- La biodisponibilité est faible, des valeurs de 25 à 50 % ayant été rapportées. La chlorphénamine semble subir un métabolisme de premier passage considérable.
- Environ 70 % de la chlorphénamine présente dans la circulation est liée aux protéines plasmatiques.
- Il existe une grande variation interindividuelle dans la pharmacocinétique de la chlorphénamine; des valeurs allant de 2 à 43 heures ont été rapportées pour la demi-vie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients :

Gomme xanthane, Benzoate de sodium, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique, EDTA disodique, propylène glycol, glycérine, saccharose, acide citrique monohydraté, saccharine sodique, colorant érythrosine supra, arôme de rose blanc (C6358), eau purifiée.

Excipients à effet notoire :

Benzoate de sodium, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique, propylène glycol, saccharose.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 Mois.

Durée de conservation après ouverture : Produit stable après 15 jours

6.4. Précautions particulières de conservation

- Conserver en dessous de 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Garder hors de la vue et de la portée des enfants.
- Lisez attentivement les instructions d'accompagnement avant utilisation.



6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon PET ambré de 100 ml dûment scellé avec un bouchon métallique de couleur argent et emballé dans un carton avec un gobelet doseur de 10 ml et une notice.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE



SUBIRA PHARMACEUTICALS PVT LTD

A - 408, Fair link Centre CHS Ltd., Off Link Road, Andheri (West),

Mumbai – 400053, India

Tél. 022 49703033

E-mail : subirapharma@gmail.com

Site web: www.subirapharma.in

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N/A

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

N/A

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

AOÛT 2024.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.



12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non soumis à prescription médicale