

# MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

**MALANIL® 62,5 mg/25 mg ENFANTS**  
*Atovaquone/Chlorhydrate de proguanil*  
**Comprimé pelliculé**

**MALANIL® 250 mg/100 mg**  
*Atovaquone/Chlorhydrate de proguanil*  
**Comprimé pelliculé**

## COMPOSITION :

Par comprimé	atovaquone	chlorhydrate de proguanil.
<b>MALANIL® 62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé</b>	62,50 mg	25,00 mg
<b>MALANIL® 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé</b>	250,00 mg	100,00 mg

## Excipients :

### **MALANIL® 62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé :**

Noyau : hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium, poloxamère 188.

Pelliculage : OPADRY rose OY-S-24972 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172)), macrogol 400, macrogol 8000.

### **MALANIL® 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé**

Noyau : hydroxypropylcellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, poloxamère 188.

Pelliculage : OPADRY OY-S-24972 (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, oxyde de fer rouge), macrogol 400, macrogol 8000.

## FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé pelliculé (MALANIL® 62,5 mg/25 mg ENFANTS : rond, biconvexe et de couleur rose).

## DONNÉES CLINIQUES :

### Indications thérapeutiques :

Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*.

Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...).

### Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés devront être administrés avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

Chez les enfants de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route les comprimés devront être écrasés avant administration.

### **Traitement curatif de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum***

Chez les sujets de plus de 11 kg de poids corporel, il convient d'utiliser la présentation MALANIL® 250 mg/100 mg plus fortement dosée.

Chez les enfants de moins de 11 kg de poids corporel, il convient d'utiliser la présentation la plus faiblement dosée MALANIL® 62,5 mg/25 mg.

### **Adulte et enfants de plus de 40 kg de poids corporel** (environ 12 ans d'âge) :

4 comprimés de MALANIL® 250 mg/100 mg en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

### **Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel** :

- de 31 à 40 kg : 3 comprimés de MALANIL® 250 mg/100 mg en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 21 à 30 kg : 2 comprimés de MALANIL® 250 mg/100 mg en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 11 à 20 kg : 1 comprimé de MALANIL® 250 mg/100 mg par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

### **Sujets de 9 kg à moins de 11 kg de poids corporel** :

3 comprimés de MALANIL® 62,5 mg/25 mg en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

### **Sujets de 5 à 8 kg de poids corporel** :

2 comprimés de MALANIL® 62,5 mg/25 mg en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

La posologie et les modalités d'emploi adaptées pour le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 kg.

### **Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*** :

La présentation MALANIL® 250 mg/100 mg comprimé pelliculé plus fortement dosée est mieux adaptée aux sujets de plus de 40 kg et aux enfants de plus de 12 ans.

Chez les sujets de moins de 40 kg, il convient d'utiliser la présentation plus faiblement dosée MALANIL 62,5 mg/25 mg.

La posologie et les modalités d'emploi adaptées pour le traitement prophylactique du paludisme à *Plasmodium falciparum* n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 11 kg.

Le traitement sera débuté la veille ou le jour du départ en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

La durée d'administration de MALANIL® dans cette indication devra être limitée à 3 mois.

**Adulte et enfant de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge)**: un comprimé de MALANIL® 250 mg/100 mg par jour à heure fixe ou 4 comprimés de MALANIL® 62,5 mg/25 mg, par jour à heure fixe en une prise unique.

### **Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel** :

- **Sujet de 31 à 40 kg** : 3 comprimés de MALANIL® 62,5 mg/25 mg par jour à heure fixe en une prise unique.
- **Sujet de 21 à 30 kg** : 2 comprimés de MALANIL® 62,5 mg/25 mg par jour à heure fixe en une prise unique.
- **Sujet de 11 à 20 kg** : 1 comprimé de MALANIL® 62,5 mg/25 mg par jour à heure fixe.

### **Sujet âgé** :

Il n'y a pas lieu de prévoir de précaution particulière ou d'ajustement de la posologie chez les sujets âgés.

### **Insuffisance hépatique** :

Il n'y a pas lieu de prévoir d'adaptation de la posologie chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique.

L'absence d'étude chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ne permet, néanmoins, pas de déterminer l'efficacité et la tolérance dans ces cas.

### Insuffisance rénale :

Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement prophylactique par MALANIL® est contre-indiqué. Pour traiter un accès palustre dans cette situation, il convient, dans la mesure du possible, d'avoir recours à un traitement curatif alternatif.

### Contre-indications :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'atovaquone ou au chlorhydrate de proguanil ou à un autre composant de la spécialité.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) pour l'utilisation en traitement prophylactique du paludisme.

### Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Le bénéfice de ce médicament n'est pas établi dans le traitement de l'accès pernicieux, ni dans les formes sévères ou compliquées telles que hyperparasitémie, oedème pulmonaire ou insuffisance rénale.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise de MALANIL® une nouvelle dose doit être administrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. En cas de diarrhée ou de vomissement, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite; néanmoins, les essais cliniques étudiant MALANIL® en prophylaxie n'ont pas détecté d'échecs de la prophylaxie chez les sujets dont les troubles digestifs ne les ont pas conduits à abandonner l'étude. En pratique, il doit être fortement recommandé aux patients d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...). Chez les patients souffrant d'un accès de paludisme aigu et présentant des diarrhées importantes, ou des vomissements, il est préférable d'avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par MALANIL® est néanmoins instauré, l'état clinique et la parasitémie devront être étroitement surveillés.

La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à *Plasmodium falciparum* après un traitement initial bien conduit par MALANIL®, de même qu'un échec de la prophylaxie, doivent faire évoquer une résistance du plasmodium et imposent le recours à un autre antipaludique schizonticide pour traiter l'accès.

MALANIL® s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de *Plasmodium vivax*. La chimioprophylaxie par MALANIL® ne prévient pas la survenue d'un accès de reviviscence à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*.

L'expérimentation *in vivo* chez l'Homme suggère une activité de MALANIL® sur les formes intrahépatiques de *Plasmodium falciparum*. Ces données permettent de préconiser l'arrêt du traitement prophylactique dès le 7<sup>ème</sup> jour après avoir quitté la zone d'endémie. Il conviendra néanmoins, devant l'apparition de symptômes tels que fièvre, frissons, céphalées, troubles digestifs, douleurs abdominales, myalgies dans les jours ou semaines suivants, d'évoquer la possibilité d'une recrudescence à *Plasmodium falciparum* avant tout.

### Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

#### Associations déconseillées :

- Rifampicine, rifabutine : diminution respectivement d'environ 50% et 34% des taux plasmatiques d'atovaquone.

#### Associations nécessitant une précaution d'emploi :

- Métoprolole, tétracycline : diminution significative des taux plasmatiques d'atovaquone. Si ces traitements sont associés, l'état clinique du patient et la parasitémie devront être étroitement surveillés.
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.

#### Association à prendre en compte :

- Indinavir : l'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir a entraîné une diminution significative de l'ordre de 23% (IC 90% : 8-35%) de la concentration plasmatique minimale et de 9% de l'AUC (IC 90% : 1-18%) de l'indinavir. Il convient de rester vigilant sur le risque d'inefficacité de l'indinavir.

## **Grossesse et allaitement :**

### **Grossesse :**

Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (cf. Données de sécurité précliniques).

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour avec chacun des principes actifs pris isolément. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation de MALANIL® pourra être envisagée chez la femme enceinte si nécessaire.

### **Allaitement :**

Chez la femme, l'excrétion de l'atovaquone dans le lait n'est pas connue ; de faibles quantités de proguanil y sont retrouvées. L'allaitement est donc déconseillé pendant le traitement (cf. Données de sécurité précliniques).

## **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été évalués.

### **Effets indésirables :**

Les effets indésirables sont listés ci-après par système-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  et  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été déterminés à partir des essais cliniques. Les effets indésirables de fréquence "non connue" sont les effets dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles. Les effets indésirables de chacun des composants de l'association atovaquone/proguanil pris individuellement peuvent être attendus avec MALANIL. Aux doses utilisées pour le traitement et la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables de MALANIL sont généralement d'intensité légère et de durée limitée. Il n'y a aucune évidence de toxicité additionnelle suite à la co-administration de l'atovaquone et du proguanil.

Les événements indésirables rapportés sont résumés comme suit :

#### **• Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Fréquent : anémie, neutropénie rapportées avec l'atovaquone.

Non connu : pancytopénie avec notamment anémie mégalo-blastique chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère, traités par proguanil.

#### **• Affections du système immunitaire :**

Peu fréquent : urticaire

Non connu : oedème de Quincke, choc anaphylactique

#### **• Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

Fréquent : hyponatrémie plus spécifiquement attribuée à l'atovaquone, anorexie.

Peu fréquent : hyperamylasémie observée avec l'atovaquone.

#### **• Affections du système nerveux :**

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : sensations vertigineuses.

Rare : hallucinations.

#### **• Affections gastro-intestinales :**

Très fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées.

Peu fréquent : stomatite.

Non connu : ulcérations buccales plus spécifiquement attribuées au proguanil.

• **Affections hépatobiliaires :**

Fréquent : élévation des enzymes hépatiques.

Non connu : hépatite souvent associée à des manifestations d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie) plus spécifiquement attribuées à la présence de proguanil

• **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Fréquent : éruptions cutanées, prurit.

Peu fréquent : dépigmentation ou chute des cheveux rapportée avec le proguanil.

Non connue : vascularite cutanée.

• **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent : fièvre plus spécifiquement attribuée à l'atovaquone.

• **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**

Fréquent : toux.

**Surdosage :**

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié sera entrepris.

**PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

**Propriétés pharmacodynamiques :**

**Classe pharmaco-thérapeutique : ANTIPALUDIQUE, code ATC : P01BB51.**

L'atovaquone et le chlorhydrate de proguanil exercent une action inhibitrice à 2 niveaux différents de la synthèse des pyrimidines et entraînent ainsi une inhibition de la réplication de l'acide désoxyribonucléique du *Plasmodium*.

L'atovaquone inhibe le transport des électrons au niveau du complexe du cytochrome bc1 des mitochondries du parasite et diminue le potentiel de membrane de la mitochondrie. Le chlorhydrate de proguanil agit principalement par l'intermédiaire de son métabolite hépatique, le cycloguanil, inhibiteur de la dihydrofolate réductase. L'inhibition de la dihydrofolate réductase perturbe la synthèse de la désoxythymidilate freinant le métabolisme des folates. Le proguanil possède également un mécanisme d'action indépendant du métabolisme du cycloguanil. Le proguanil seul peut potentialiser l'action de l'atovaquone pour diminuer le potentiel de membrane de la mitochondrie du parasite. Ces mécanismes d'action entraînent une synergie schizonticide de l'association proguanil/atovaquone.

En présence de *Plasmodium vivax*, le traitement des accès palustres par MALANIL® n'a pas permis de prévenir une recrudescence de la parasitémie témoignant de l'absence d'activité de MALANIL® sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de *Plasmodium vivax*.

**Propriétés pharmacocinétiques :**

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'atovaquone et le proguanil à la dose recommandée.

**Absorption :**

L'atovaquone est une molécule très lipophile. Elle est faiblement soluble dans l'eau.

Sa biodisponibilité est faible. Lorsqu'elle est mesurée après absorption de nourriture, elle est de l'ordre de 21% (IC 90% : 17%-27%). Elle est améliorée par la prise associée d'un repas riche en graisse.

L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) mesurées dans ces conditions est en moyenne de 2 à 3 fois plus importante et la  $C_{max}$  est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun.

La biodisponibilité du chlorhydrate de proguanil n'est pas influencée par la prise alimentaire. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) est obtenue en 3 à 4 heures.

**Distribution :**

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99%). *In vitro*, elle ne déplace pas d'autres molécules fortement liées (quinine, phénytoïne) de leurs sites de liaison. La probabilité de survenue d'une interaction médicamenteuse *in vivo* liée à ce mécanisme est donc faible.

Le volume de distribution ( $Vd/F$ ) de l'atovaquone est de 8,8 l/kg.

La fixation protéique du proguanil est de 75%. Son volume de distribution apparent ( $Vd/F$ ) est de l'ordre de 25 l/kg chez l'adulte et de 20 à 79 l/kg chez l'enfant pesant respectivement 40 à 5 kg. Sa

concentration intra-érythrocytaire est environ 5 fois supérieure à sa concentration plasmatique. Par contre, les concentrations de cycloguanil dans le sang et le plasma sont équivalentes. Il n'y a pas de modification de la fixation protéique de l'atovaquone et du proguanil après administration simultanée des 2 principes actifs.

#### Métabolisme

Aucun métabolisme de l'atovaquone n'a été mis en évidence.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé au niveau hépatique par les CYP450 3A et 2C19 en cycloguanil et 4-chlorophénylbiguanide. Il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme du proguanil lié au phénotype du cytochrome CYP2C19.

#### Élimination :

L'atovaquone est essentiellement éliminée par voie hépatique et biliaire. L'élimination urinaire est négligeable. La demi-vie d'élimination de l'atovaquone est d'environ 2 à 3 jours chez l'adulte et d'environ 1 à 2 jours chez l'enfant. Après administration par voie orale la clairance de l'atovaquone observée dans les études réalisées chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg était de 0,05 à 0,16 l/h/kg.

La valeur de la clairance est d'environ 0,06 à 0,21 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11kg, et de 0,21 à 0,25 l/h/kg chez les enfants pesant respectivement de 10 à 5 kg.

Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé : moins de 40% sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites du proguanil, le cycloguanil et le 4-chlorophénylbiguanide, sont également éliminés dans les urines.

Les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil sont d'environ 12 à 15 heures, chez l'adulte et l'enfant. Après administration orale, la clairance du proguanil chez l'adulte pesant de 80 à 41 kg est respectivement de 0,85 à 1,6 l/h/kg. La clairance a été retrouvée à environ 1,01 à 2,2 l/h/kg chez l'enfant pesant respectivement de 40 à 11 kg, et de 1,5 à 2,7 l/h/kg chez les enfants pesant respectivement de 10 à 5 kg.

#### Enfant :

La cinétique n'a pas été établie chez les enfants caucasiens. Au vu des résultats des études déterminant les paramètres cinétiques chez l'enfant, qui ont retrouvé des différences significatives entre les enfants d'ethnie asiatique et ceux d'origine africaine, des différences d'exposition systémiques en fonction de l'ethnie d'origine ne peuvent être exclues aux doses préconisées.

#### Sujet âgé :

Il n'a pas été mis en évidence de différence cliniquement significative de l'absorption chez les sujets âgés. La biodisponibilité du cycloguanil est plus élevée chez le sujet âgé que chez le sujet jeune alors que la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée, mais ces variations n'entraînent pas de retentissement cliniquement significatif conduisant à une adaptation de la posologie.

#### Insuffisant rénal :

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale.

Chez l'adulte, la concentration maximale et l'aire sous la courbe des concentrations d'atovaquone mesurées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère sont diminuées respectivement de 64% et 54%. Chez ces sujets, les demi-vies d'élimination du proguanil et du cycloguanil étaient augmentées

( $t_{1/2} = 39$  h ;  $t_{1/2} = 37$  h respectivement). Ces résultats suggèrent un risque d'accumulation lors de l'administration répétée chez des sujets dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

#### Insuffisant hépatique :

Il n'a pas été réalisé d'étude chez l'enfant atteint d'insuffisance hépatique.

Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'a pas été mis en évidence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone par rapport aux sujets sains. Chez ces patients, l'aire sous la courbe des concentrations de proguanil était augmentée de 85% sans modification de la demi-vie d'élimination mais les concentrations maximales et l'aire sous la courbe des concentrations de cycloguanil étaient diminuées de 65 à 68%. Il n'existe pas de données disponibles en cas d'insuffisance hépatique sévère.

### **Données de sécurité précliniques :**

#### **Toxicité après administrations répétées :**

Les résultats des études de toxicité après administrations répétées de doses d'atovaquone ( $\leq 100$  mg/kg/jour) et de chlorhydrate de proguanil ( $\leq 40$  mg/kg/jour) pris séparément ou en association ont montré une toxicité réversible attribuable uniquement au proguanil. Aucune toxicité additionnelle attribuable à l'atovaquone seule ou à l'association des deux produits n'a été observée. La dose sans effet toxique pour l'association atovaquone-chlorhydrate de proguanil est respectivement de 50 et 20 mg/kg/jour chez le chien après 30 jours de traitement.

#### **Potentiel mutagène :**

Ni l'atovaquone, ni le proguanil utilisés seuls n'ont montré d'activité mutagène sur une large série de tests.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec l'association atovaquone - proguanil.

#### **Potentiel carcinogène :**

Les études menées chez la souris avec l'atovaquone administrée seule ont révélé une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires. Ces observations n'ont pas été retrouvées chez le rat. Les résultats de ces études n'ont pas été considérés comme prédictifs d'un risque pour l'Homme.

Aucune étude spécifique de cancérogenèse du proguanil, administré seul ou en association avec l'atovaquone, n'est disponible.

#### **Etudes de reproduction**

Les études de reproduction réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour des doses d'atovaquone et de chlorhydrate de proguanil allant jusqu'à respectivement 50 et 20 mg/kg/jour chez le rat, ou jusqu'à 100 et 40 mg/kg/jour chez le lapin. Chez la lapine recevant de l'atovaquone seule à des doses  $\leq 1200$  mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des résorptions embryonnaires et une diminution de la taille et du poids des foetus ont été observées. Ces effets semblent dus à une toxicité secondaire de l'atovaquone chez les lapines gravides.

#### **Allaitement :**

Chez la rate, les concentrations d'atovaquone dans le lait atteignent 30% des concentrations plasmatiques.

### **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

#### **Durée de conservation :**

5 ans.

#### **Précautions particulières de conservation :**

**MALANIL® 62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé :** À conserver à une température ne dépassant pas  $+30$  °C.

#### **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**

**MALANIL® 62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé :**

12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

**MALANIL® 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé :**

12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

#### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :**

Liste I.

**MALANIL® 62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé pelliculé :**

**MALANIL® 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé :**

#### **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

**LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE**

**23 RUE FRANCOIS JACOB**

**92500 RUEIL-MALMAISON**

**DATE D'APPROBATION / RÉVISION :**

03 Octobre 2011.

Version : GDS19/IP110