

**RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION**  
**KETOPROFENE / OMEPRAZOLE ETHYPHARM<sup>®</sup> 100 MG / 20 MG, GÉLULE A LIBÉRATION MODIFIÉE**  
**KETOPROFENE / OMEPRAZOLE ETHYPHARM<sup>®</sup> 200 MG / 20 MG, GÉLULE A LIBÉRATION MODIFIÉE**

## INTRODUCTION

Le 15 septembre 2009, l'Afssaps a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire demandeur pour deux spécialités : Ketoprofène / Omeprazole Ethypharm<sup>®</sup> 100 mg / 20 mg, gélule à libération modifiée et Ketoprofène / Omeprazole Ethypharm<sup>®</sup> 200 mg / 20 mg, gélule à libération modifiée. Ces Autorisations de Mise sur le Marché ont été transférées du laboratoire demandeur initial au laboratoire Ethypharm le 6 janvier 2011.

Ces spécialités sont constituées d'une association fixe d'un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS), le kétoprofène, et d'un Inhibiteur de la Pompe à Proton (IPP), l'oméprazole.

Les demandes d'AMM ont été faites selon la réglementation française et européenne en vigueur concernant les associations de principes actifs.

Cette demande d'AMM s'inscrit dans le cadre des recommandations officielles sur l'utilisation d'un AINS préconisant en particulier l'emploi d'un traitement protecteur de la muqueuse gastrique, chez les patients à risque :

- Recommandation européennes issues de la saisine communautaire sur la réévaluation de la balance bénéfique / risques des AINS<sup>1</sup>,
- Recommandation nationale<sup>2</sup>.

Par ailleurs les recommandations du guideline européen sur les associations fixes de principes actifs<sup>3</sup> définissent les indications pour ce type de produits :

- En première intention, pour des patients n'ayant jamais été traité par aucune des substances,
- En deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par une des deux substances n'a pas démontré un rapport bénéfique / risque favorable,
- En traitement de substitution, pour des patients dont les symptômes sont contrôlés de façon adéquate par la prise concomitante des principes actifs (aux mêmes doses que dans l'association fixe) administrés séparément.

Les pré-requis sur les données à fournir sont également définis dans le guideline européen.

Au vu du dossier déposé par le laboratoire et son évaluation, les spécialités Kétoprofène Oméprazole Ethypharm<sup>®</sup> ont été indiquées, en relais d'une association libre et antérieure de kétoprofène et d'oméprazole, dans le traitement symptomatique :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante,
- de l'arthrose.

Chez les patients :

- ayant développé une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires et pour lesquels la poursuite du traitement anti- inflammatoire est indispensable,
- à risque de développer une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal) et pour lesquels un traitement anti- inflammatoire est indispensable.

Cette association fixe ne doit pas être utilisée pour initier un traitement symptomatique des pathologies décrites et chez les patients sus mentionnés.

<sup>1</sup> Key elements for the Summaries of Product Characteristics of the non selective NSAIDs, EMEA September 2006

<sup>2</sup> Recommandations de bonne pratique – les antisécrotoires gastriques chez l'adulte, Afssaps novembre 2007

<sup>3</sup> Note for guidance on fixed combination medicinal products. CPMP/EWP/240/95 Rev 1

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### INTRODUCTION

Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm<sup>®</sup> 100 mg / 20 mg se présente sous forme de gélule à libération modifiée contenant 100 mg de kétoprofène et 20 mg d'oméprazole.

Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm<sup>®</sup> 200 mg / 20 mg se présente sous forme de gélule à libération modifiée contenant 200 mg de kétoprofène et 20 mg d'oméprazole.

Les excipients sont :

Sphères de sucre, hypromellose, diméticone, polysorbate 80, mannitol, monoglycérides diacétylés, talc, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 :1) à 30 pour cent, dispersion de polyacrylate à 30 pour cent, copolymère d'ammoniométhacrylate (Type B), copolymère d'ammoniométhacrylate (Type A), citrate de triéthyle, macrogolglycérides stéariques, silice colloïdale anhydre.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm<sup>®</sup> 100 mg / 20 mg est conditionné en flacon (PEHD).

Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm<sup>®</sup> 200 mg / 20 mg est conditionné en flacon (PEHD).

### PRINCIPE ACTIF

Le principe actif kétoprofène est décrit à la Pharmacopée européenne et les fabricants possèdent un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP) ou un DMF.

Le principe actif oméprazole est décrit à la Pharmacopée européenne et le fabricant possède un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP).

Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité du principe actif. Les limites pour les substances apparentées sont justifiées. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de re-contrôle.

### PRODUIT FINI

Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm<sup>®</sup> 100 mg / 20 mg, gélule à libération modifiée et Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm<sup>®</sup> 200 mg / 20 mg, gélule à libération modifiée sont formulés avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur.

Tous les excipients utilisés dans le produit ont été démontrés conformes à la Directive 2003/63/EC et à la note explicative « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMA/410/01) ».

Le développement est suffisamment décrit en accord avec les notes explicatives européennes en vigueur.

Le procédé de fabrication est suffisamment décrit et les étapes critiques identifiées.

Les résultats des études de validation du procédé confirment que le procédé est contrôlé et garantissent la reproductibilité inter lot et la conformité aux spécifications.

Les essais réalisés et les spécifications fixées sont appropriés pour contrôler la qualité du produit fini et la sécurité de son utilisation.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH. Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, 18 mois, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C, conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

## DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant de principes actifs avec un usage bien établi, dont les doses proposées et les indications revendiquées sont déjà approuvées, le demandeur d'AMM n'a pas conduit de nouvelles études spécifiques de toxicologie. Les données fournies dans le dossier toxicologique sont uniquement bibliographiques.

Cette position a été acceptée en regard de la bonne connaissance des produits et de leur actuelle co-prescription en pratique quotidienne.

## DONNEES CLINIQUES

La demande d'AMM a initialement été faite pour 4 spécialités associant des dosages différents de kétoprofène et d'oméprazole :

- 100 mg / 10 mg,
- 100 mg / 20 mg,
- 150 mg / 20 mg,
- 200 mg / 20 mg.

L'argument principal et la justification de cette demande pour une association fixe était double :

- L'amélioration du profil de sécurité, en particulier gastro-intestinale, de la prise d'un AINS,
- la simplification du traitement et l'amélioration de l'observance du patient au traitement.

Ce rationnel est en accord avec les recommandations européennes issues du guideline européen sur les associations fixes qui définit les avantages potentiels à obtenir afin de prétendre à avoir une AMM pour ce type de produit.

Afin de soutenir ses demandes d'un point de vue clinique, le laboratoire a exclusivement fourni des études de pharmacocinétiques ainsi que des références bibliographiques rappelant l'intérêt du kétoprofène et de l'oméprazole dans les indications revendiquées.

En particulier, les références bibliographiques liées à l'oméprazole reprenaient les résultats d'études cliniques ayant évalué l'efficacité de l'oméprazole dans le traitement et la prévention des récurrences de lésions gastro-duodénales chez des patients traités par AINS dont le kétoprofène (<sup>4,5,6,7,8,9</sup>).

Celles liées au kétoprofène reprenaient entre autres les résultats d'études cliniques ayant évalué l'efficacité et la sécurité du principe actif dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde (<sup>10,11,12</sup>).

Ces données bibliographiques ont permis d'avoir une revue générale des connaissances sur l'efficacité et la sécurité des deux principes actifs.

---

<sup>4</sup> Hawkey C J et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338 (11): 727-734.

<sup>5</sup> Yeomans N D et al. a comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338 (11): 719-726.

<sup>6</sup> Bianchi Porro M et al. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital.J Gastroenterol. Hepatol* 1998;30:43-47.

<sup>7</sup> Cullen et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment pharmacol Ther* 1998; 12: 135-140.

<sup>8</sup> Ekstrom P et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scand J gastrol.* 1996; 31: 753-758.

<sup>9</sup> Massimo C G et al. Omeprazole 20 or 40 mg for healing gastroduodenal ulcers in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment pharmacol Ther* 1998; 12: 463-468.

<sup>10</sup> Hossain MA. Comparison of the efficacy and tolerability of ketoprofen (Oruvail) 200 mg once daily with indomethacin (Indocid) 75 mg twice daily in osteoarthritis of the knee and hip: A double-blind, within-patient, randomized trial. *Clin Trial J.* 1990; 27: 268-77.

<sup>11</sup> Teule M. A double-blind multicenter study of the efficacy and safety of a slow-release tablet of 200 mg ketoprofen once daily and 50 mg ketoprofen capsules four times daily. *Curr Ther Res.* 1986; 40: 1129-46.

<sup>12</sup> Toft B, Christophersen J, Christensen N, Hesselsoe G, Mikkelsen S, Aaboe T et al. A double-blind, crossover study of a sustained-release tablet of ketoprofen and normal ketoprofen capsules in the treatment of patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 1985; 9: 708-12

Concernant les études cliniques, six études de pharmacocinétique ont été fournies :

- Quatre ont évalué la bioéquivalence du kétoprofène 200 mg utilisé dans l'association fixe par le demandeur d'AMM (Kétoprofène Ethypharm) par rapport à la spécialité de référence contenant du kétoprofène en France,
- Deux ont évalué la bioéquivalence de l'oméprazole 20 mg utilisé par le demandeur d'AMM (Oméprazole Ethypharm) par rapport à une spécialité de référence contenant de l'oméprazole.

La bioéquivalence a été démontrée pour chacun des principes actifs utilisés au sein de l'association fixe avec les spécialités de référence les contenant.

Le laboratoire n'a pas fourni d'études spécifiques pour l'association fixe sur l'influence de l'effet de la prise de nourriture mais a fourni les études réalisées sur les spécialités mono composant, qui avaient déjà été évaluées lors de l'enregistrement des spécialités Oméprazole Ethypharm 10 et 20 mg et kétoprofène LP Ethypharm 100 et 200 mg. Ces études montraient que la prise concomitante de nourriture ne modifiait pas la biodisponibilité des produits.

Considérant que les gélules proposées pour l'association fixe contiennent les mêmes micro-granules (à libération prolongée pour le kétoprofène et gastro-résistants pour l'oméprazole) que les spécialités sus mentionnées, la démarche du laboratoire a été acceptée et les conclusions de la précédente évaluation ont été extrapolées à l'association fixe.

Pour une association fixe visant une indication de substitution ou pour une association fixe de principes actifs connus mais qui n'ont pas encore été associés, il est recommandé dans le guideline européen sur les associations fixes que les données de pharmacocinétique permettent de démontrer la bioéquivalence entre la prise séparée des principes actifs contenus dans des produits de référence et leur association fixe au sein d'une même formulation galénique.

Une étude de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité de l'association fixe kétoprofène / oméprazole à celle des principes actifs séparés, après administration d'une dose unique, a été fournie (étude KEO25004/001).

Cette étude randomisée effectuée en ouvert, comprenant 3 bras de traitement, en cross over, a comparé la bioéquivalence d'une gélule contenant l'association kétoprofène / oméprazole aux doses respectives de 200 mg et 20 mg avec des gélules contenant d'une part du kétoprofène à la dose de 200 mg (Kétoprofène Ethypharm 200 mg, gélule à libération prolongée) et d'autre part de l'oméprazole à la dose de 20 mg (Oméprazole Ethypharm 20 mg, gélule gastro-résistante).

Les concentrations plasmatiques du kétoprofène ont été mesurées pendant les 28 heures suivant l'administration du produit testé et de la référence correspondante. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole ont été suivies pendant les 9 heures suivant l'administration du produit testé et de la référence correspondante. Une période de wash-out de 7 jours a été observée entre les trois séquences de traitement. 54 volontaires sains ont été inclus dans l'étude.

#### Biodisponibilité du kétoprofène

Paramètres	Kétoprofène / oméprazole Ethypharm		Kétoprofène LP ethypharm		Test / réf. ratio** (90% IC)
	moyenne	CV	moyenne	CV	
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4.525	30.2	4.709	26.9	95.51 (89.82-101.56)
T <sub>max</sub> (heures)*	5.00	2.00-8.00	5.00	3.00-8.00	NS***
AUC <sub>t</sub> (µg.h/ml)	35.700	23.5	37.019	21.2	96.08 (93.39-98.85)
AUC <sub>∞</sub> (µg.h/ml)	37.126	22.6	38.470	20.7	96.25 (93.92-98.63)
AUC <sub>t</sub> / AUC <sub>∞</sub> (µg.h/ml)	96.05	3.2	96.22	3.2	
t <sub>1/2</sub> (heures)	5.04	37.1	5.08	44.6	
* médiane et intervalle					
** calculé sur les moyennes géométriques					
*** ANOVA sur données transformées en rang					

## Biodisponibilité de l'oméprazole

Paramètres	Kétoprofène / oméprazole Ethypharm		Oméprazole ethypharm		Test / réf. ratio** (90% IC)
	moyenne	CV	moyenne	CV	
C <sub>max</sub> (ng/ml)	445.24	51.2	465.37	52.4	97.93 (90.25-106.27)
T <sub>max</sub> (heures)*	2.00	1.00-4.50	1.67	1.00-5.00	NS***
AUC <sub>t</sub> (ng.h/ml)	750.02	89.5	764.08	93.1	98.86 (95.28-102.58)
AUC <sub>∞</sub> (ng.h/ml)	785.04	100.8	794.83	102.5	98.88 (95.32-102.56)
AUC / AUC <sub>∞</sub> (%)	98.50	3.3	98.66	2.4	
t <sub>1/2</sub> (heures)	0.83	44.7	0.85	49.3	

\* médiane et intervalle  
 \*\* calculé sur les moyennes géométriques  
 \*\*\* ANOVA sur données transformées en rang

Les résultats ont montré l'absence d'interaction significative d'ordre pharmacocinétique entre le kétoprofène et l'oméprazole quand ces deux principes actifs sont associés au sein d'une même gélule. Toutefois, l'interaction d'ordre cinétique entre les deux principes actifs de l'association fixe proposée n'a été testée qu'après prise unique.

Compte tenu de la galénique particulière de la gélule (juxtaposition de microgranules gastro-résistants et des micro-granules à libération prolongées), l'absence d'étude en doses répétées ne permettait pas de donner une conclusion définitive sur le potentiel d'interaction en situation réelle d'utilisation de l'association fixe. Ainsi il a été demandé au laboratoire de discuter de la modification de la biodisponibilité du kétoprofène et d'un éventuel effet de « *dose-dumping* », potentiellement dû à l'administration répétée de l'oméprazole, provoquant une diminution notable de l'acidité.

Pour répondre à ces interrogations, le laboratoire a notamment fourni en plus des données initiales, des données in vitro et les résultats d'une étude de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité de l'association fixe kétoprofène / oméprazole à celle des principes actifs séparés, après administration d'une dose unique et en présence de nourriture (étude KEO/25004/002). Au vu de ces données et de leur évaluation, en regard des études de pharmacocinétique en dose unique et après administration de nourriture, l'absence d'une étude pharmacocinétique en dose répétée a été acceptée. L'ensemble de ces données a permis en outre de dégager un faisceau d'arguments en faveur de l'absence de changement du profil pharmacocinétique du kétoprofène dans les conditions d'utilisation de l'association fixe, du fait que les caractéristiques biopharmaceutiques des principes actifs au sein de cette association semblent être similaires à celle des principes actifs pris de façon séparés.

Il a été conclu à la bioéquivalence de l'association fixe de kétoprofène et d'oméprazole avec la prise séparée des deux principes actifs.

Conformément aux recommandations du *guideline* européen qui mentionne que, pour les associations fixes à visée de substitution, les données cliniques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques peuvent être généralement considérées comme suffisantes pour l'évaluation du rapport bénéfice / risque, le laboratoire a justifié l'absence d'une étude clinique évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association fixe kétoprofène / oméprazole (en comparaison d'une prise séparée des deux principes actifs) par le fait que les indications revendiquées avaient déjà été accordées soit à l'oméprazole soit au kétoprofène et que la biodisponibilité respective de ces deux principes actifs n'était pas affectée lorsqu'ils étaient administrés en association fixe par rapport à une prise concomitante.

Toutefois, la gamme de 4 doses initialement proposées pour les associations fixes a soulevé le problème de l'inadéquation entre la multiplicité des doses de kétoprofène (pouvant être réparties en 1 à 2 prises par jour) et la dose fixe d'oméprazole (administrée en dose unique), conduisant pour certaines à proposer des schémas thérapeutiques non utilisés en pratique. Par ailleurs, les études de pharmacocinétique comme l'étude de bioéquivalence KEO25004/001 n'ont été conduites que pour des doses de 200 mg de kétoprofène et 20 mg d'oméprazole.

Il a alors été demandé au laboratoire de discuter ces aspects, en particulier de l'insuffisance de données d'efficacité et de sécurité pour les doses autres que 200 mg de kétoprofène et 20 mg d'oméprazole, de justifier les choix des associations fixes au regard des différents schémas posologiques en regard des indications revendiquées. En effet, pour des associations fixes de

principes actifs à des doses qui ne correspondent pas à des formulations déjà approuvées et commercialisées dans les indications revendiquées respectives pour le kétoprofène et l'oméprazole, il est demandé de fournir des essais cliniques afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de telles combinaisons de produits conformément aux recommandations du guideline européen sur les associations fixes de principes actifs<sup>13</sup>. Il avait été ainsi demandé au laboratoire de réfléchir à une étude clinique d'efficacité et de sécurité permettant de confirmer les résultats des études de pharmacocinétique.

Concernant la posologie et le choix des doses, le laboratoire a répondu en supprimant de leurs demandes deux dosages (100 mg / 10 mg et 150 mg / 20 mg) et en ne conservant que les associations fixes dont les formulations galéniques et les doses correspondaient exactement au mélange de deux formulations déjà approuvées et commercialisées dans les indications revendiquées respectives pour le kétoprofène et l'oméprazole. Cette position a été jugée favorable et en ligne avec les posologies utilisées en pratique.

Concernant la justification de l'association fixe pour les doses conservées par le laboratoire demandeur pour une demande d'AMM (100 mg / 20 mg et 200 mg / 20 mg), le laboratoire a argumenté sur les recommandations officielles européennes et françaises ainsi qu'en utilisant les résultats de trois études épidémiologiques se basant sur la pratique médicale effectuée en France<sup>14</sup> et au Canada<sup>15</sup>. Le laboratoire a également fourni les données de deux enquêtes de prescription conduites en France par le laboratoire Ethypharm en 2008 qui avaient pour objectifs de décrire les modalités de prescription du kétoprofène et d'évaluer la survenue d'événements gastro-intestinaux lors du traitement par kétoprofène associé ou non à l'oméprazole chez les patients de plus de 65 ans. Enfin les résultats d'études de pharmaco-épidémiologie ont été utilisés pour mettre en évidence l'impact de la non-observance ou de l'utilisation non systématique d'un traitement protecteur chez les patients à risque.

De par ces données, le laboratoire a montré que la co-prescription de kétoprofène et d'oméprazole était une réalité en pratique médicale courante afin de limiter les effets indésirables gastro-intestinaux dus à l'utilisation de kétoprofène.

Sa justification concernant l'association fixe de kétoprofène (à la dose de 100 mg ou 200 mg) et d'oméprazole à la dose de 20 mg a de ce fait été acceptée, même si l'avantage potentiel en termes d'observance avec l'association fixe par rapport à la prise séparée de spécialités contenant du kétoprofène et de l'oméprazole n'a pas été formellement démontré.

Concernant l'étude d'efficacité et de sécurité, la position du laboratoire était en défaveur d'un nouvel essai clinique comparant l'association fixe et les deux principes actifs pris de façon concomitante avec un critère impliquant la survenue d'érosions ou d'ulcères endoscopiques. Afin d'évaluer le nombre de patients par bras (n = 2800) d'une telle étude de non infériorité, le laboratoire s'était basé sur les résultats obtenus dans les études OMNIUM (*Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management*)<sup>16</sup> et ASTRONAUT (*Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment*)<sup>17</sup> (fréquence de récurrence d'ulcères prouvés par endoscopie estimée à 10%; marge de non-infériorité fixée à 20 % de l'effet, soit 2 % de la fréquence de récurrence). Dans ce cadre, le laboratoire demandeur a considéré la réalisation d'endoscopies répétées comme éthiquement discutable.

L'absence d'étude clinique d'efficacité et de sécurité supplémentaire a été acceptée au vu des éléments supplémentaires issus d'études de pharmaco-épidémiologie et des éléments de pharmacocinétique également fournis par le laboratoire (montrant que les paramètres de chacune des formulations composées de kétoprofène ou d'oméprazole sont inchangés lorsqu'elles sont administrées sous forme d'association fixe).

<sup>13</sup> Note for guidance on fixed combination medicinal products. CPMP/EWP/240/95

<sup>14</sup> PHRC national 1998, Clinard et al 2001 et CADEUS, Depont et al 2007 / Fourrier-Reglat 2008

<sup>15</sup> Régie de l'Assurance Maladie Québécoise, Rahme et al 2007, 2008

<sup>16</sup> Hawkey CJ, Karrasch JA, Szepansk L, Walker DG, Barkun A, Swannell A et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1998;338:727-34

<sup>17</sup> Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, vanRensburg CJ et al. A comparison of omeprazole and ranitidine for treating and preventing ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 1998;338:719-26

## RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Les deux principes actifs utilisés dans l'association fixe ont un rapport bénéfice / risque respectif bien identifié. En particulier pour le kétoprofène, les effets indésirables les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale. De fait, l'utilisation d'un traitement protecteur de la muqueuse intestinale s'avère nécessaire pour certains patients, comme mentionné dans de nombreuses recommandations.

Les deux principes actifs sont déjà utilisés en co-prescription et le rapport bénéfice / risque de l'association fixe est attendu comme étant au moins égal à celui des principes actifs pris de façon concomitante.

## CONCLUSION

Au regard des différentes données fournies par le laboratoire, l'association fixe de kétoprofène et d'oméprazole est apparue justifiée et la balance bénéfice / risque comme étant similaire à celles des principes actifs utilisés en co-prescription.

Les dosages proposés pour l'association fixe de kétoprofène et d'oméprazole en une prise par jour (100 mg / 20 mg et 200 mg / 20 mg) sont en accord avec les doses utilisées actuellement dans les indications respectives des principes actifs, c'est-à-dire celle du traitement symptomatique de l'arthrose et des rhumatismes inflammatoires chroniques ainsi que celle de la protection de la muqueuse gastrique lors d'un traitement indispensable par AINS.

Toutefois, alors que la demande du laboratoire pour cette association fixe a été notamment motivée par l'avantage potentiel en termes d'observance (non démontré par le laboratoire), il convient de noter que dans de nombreuses circonstances de pathologies rhumatologiques, les patients sont amenés eux-mêmes à moduler les posologies d'AINS utilisées en fonction de la douleur. Une association fixe telle celle sus mentionnée ajoute donc une contrainte en fixant la dose d'AINS dans le temps et ne permet aucune adaptation posologique, ce qui peut entraîner un éventuel défaut d'observance.

De même il est à noter que la dose d'oméprazole utilisée dans chacune des formulations est celle de la dose maximale recommandée pour les indications revendiquées.

Ainsi, de façon à éviter l'usage de doses d'oméprazole plus élevées que celles actuellement recommandées, tout en utilisant la dose de kétoprofène adéquate, ces associations fixes ont été restreintes à un traitement de substitution pour des patients traités par des doses équivalentes de kétoprofène et d'oméprazole prises concomitamment pour le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques et de l'arthrose et pour lesquels les risques suivants ont été identifiés :

- patients ayant développé une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires et pour lesquels la poursuite du traitement anti-inflammatoire est indispensable,
- patients à risque de développer une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal) et pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

Il est ainsi mentionné dans l'AMM des spécialités que cette association fixe ne doit pas être utilisée en initiation du traitement symptomatique.

Le fait de réserver cette association fixe à un traitement de substitution a également été déterminé par les données cliniques fournies (essentiellement de pharmacocinétique) au regard des recommandations européennes issues du *guideline* sur les associations fixes.