



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

18 janvier 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites, pour une durée limitée, conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004).

**CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule**  
**Boîte de 20 gélules (323 101-3)**

**INDOCID 25 mg, gélule**  
**Boîte de 30 gélules (305 256-9)**

**INDOCID 100 mg, suppositoire**  
**Boîte de 10 suppositoires (305 257-5)**

**INDOCID 50 mg, suppositoire**  
**Boîte de 10 suppositoires (305 258-1)**

**Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET**

Indométacine

Liste I

Dates des AMM :  
CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule - 20/08/1979  
INDOCID 25 mg, gélule - 10/12/1997  
INDOCID 50 mg, suppositoire - 25/11/1997  
INDOCID 100 mg, suppositoire - 10/12/1997

Conditions actuelles de prise en charge :  
Sécu (65%)-coll. pour : CHRONO - INDOCID 75 mg, gélule et INDOCID 25 mg, gélule  
Sécu (35%)-coll. Pour : INDOCID 50 mg et 100 mg, suppositoire

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

indométacine

### 1.2. Indications

#### **CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule**

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au traitement symptomatique au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
- de certaines arthroses invalidantes et douloureuses

#### **INDOCID 50 mg, suppositoire INDOCID 100 mg, suppositoire INDOCID 25 mg, gélule**

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'indométacine, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au :

- traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - rhumatismes abarticulaires (péri-arthrites scapulo-humérale, tendinites, bursites),
  - arthrites microcristallines,
  - radiculalgies sévères,
  - arthroses.

### 1.3. Posologie

#### **CHRONO- INDOCID 75 mg, gélule**

- De 1 à 2 gélules à 75 mg (75 à 150 mg d'indométacine) par jour, en doses fractionnées, modulées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.
- Une diminution des doses doit être envisagée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

### INDOCID 25 mg, gélule

- De 2 à 6 gélules de 25 mg (50 à 150 mg d'indométacine) par jour, en doses fractionnées, modulées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.
- La posologie peut exceptionnellement atteindre 8 gélules ( 200 mg d'indométacine) par jour, notamment en cas d'arthrites microcristallines : 150 à 200 mg/jour d'indométacine en doses fractionnées jusqu'à disparition de la crise.
- Chez les malades souffrant la nuit ou avec une raideur matinale, le soir au coucher, une dose plus élevée pouvant aller jusqu'à 100 mg d'indométacine est envisageable.
- Une diminution des doses doit être envisagée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

### INDOCID 50 mg, suppositoire

- 1 à 3 suppositoires de 50 mg ( 50 à 150 mg d'indométacine) par jour, en doses fractionnées, modulées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.
- La posologie peut exceptionnellement atteindre 4 suppositoires (200 mg d'indométacine) par jour, notamment en cas d'arthrites micro cristallines : 150 à 200 mg/jour d'indométacine en doses fractionnées jusqu'à disparition de la crise.
- Une diminution des doses doit être envisagée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

### INDOCID 100 mg, suppositoire

- 1 suppositoire de 100 mg d'indométacine par jour.
- La posologie peut exceptionnellement atteindre 2 suppositoires (200 mg d'indométacine) par jour, notamment en cas d'arthrites micro cristallines : 150 à 200 mg/jour d'indométacine en doses fractionnées jusqu'à disparition de la crise.
- Une diminution des doses doit être envisagée chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal.

#### Durée d'administration pour la forme suppositoire :

L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale surajoutée aux risques de la voie orale.

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Avis de la Commission du 10 janvier 2001

Niveau de service médical rendu pour :

- CHRONO –INDOCID 75 mg, gélule: **important**.
- INDOCID 25 mg en gélule : **important**.
- INDOCID 50 mg, suppositoire : **modéré**.
- INDOCID 100 mg, suppositoire : **modéré**.

### 3.1. Classement ATC

M : MUSCLE ET SQUELETTE  
M01 : ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX  
M01A : ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS  
M01AB : DERIVES DE L'ACIDE ACETIQUE ET APPARENTES  
M01AB01 : Indométacine

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont d'une manière générale l'ensemble des traitements utilisés dans les pathologies articulaires ou abarticulaires.

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

**CHRONO –INDOCID 75 mg, gélule:** Deux études ont été fournies par la firme.

Dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>1</sup>, une étude multicentrique, randomisée en double aveugle a comparé les 2 formulations galéniques (75 mg en libération contrôlée et 50 mg en libération immédiate) de l'indométacine.

Cette étude a inclus 86 patients au total, présentant une polyarthrite rhumatoïde et recevant 150mg par jour d'indométacine pendant 6 semaines.

Les critères d'évaluation ont été : la sévérité de la douleur diurne et nocturne ainsi que la durée de la raideur matinale.

Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les 2 formes galéniques.

Dans l'arthrose<sup>2</sup>, l'indométacine à libération prolongée (75 mg/j) a été comparée au ténoxycam (20 mg/j) au cours d'un essai randomisé en double aveugle conduit chez 144 patients.

Les critères évalués ont été : la douleur en « mouvement », douleur nocturne et la durée de la raideur matinale.

Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes de traitement.

---

<sup>1</sup> Rhymer-A-R, Hart-C-B, Daurio-C. A double blind trial comparing indomethacin sustained release capsules ( Indocid-R) with indomethacin capsules in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology and Rehabilitation, May 1982, vol.21,no.2.

<sup>2</sup> Hooper-P-A, O'Brien-K, Spence-S. A randomized, double blind study to compare tenoxicam with sustained release indomethacin in osteoarthritic patients treated in general practice. The journal of international medical research. Jan-Feb 1989, vol 17 no 1.

## **INDOCID :**

### Dans la polyarthrite rhumatoïde :

Trois essais, en double aveugle, ont comparé l'indométacine aux posologies respectives de 75 mg/jour, 100 mg/jour et de 100 à 150 mg/jour à d'autres AINS dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : le piroxicam<sup>3</sup>(20mg /jour) chez 30 patients pendant 10 semaines en groupes croisés ; l'acéclofénac<sup>4</sup> (200 mg/jour) et le kétoprofène<sup>5</sup>(200 à 300 mg/jour) chez respectivement 229 et 140 patients, pendant 12 semaines, en groupes parallèles.

Dans ces 3 études, l'indométacine présente une efficacité comparable sur la plupart des critères d'évaluation à celle des AINS de comparaison.

La forme suppositoire de l'indométacine a également été comparée au kétoprofène à libération prolongée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au cours d'un essai randomisé, en double aveugle, croisé, d'une durée de 6 semaines<sup>6</sup>. Quarante-trois patients ont été traités par une dose de 200 mg par jour par voie orale de kétoprofène à libération prolongée ou par indométacine par voie rectale à la dose de 100 mg. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de traitement.

### Dans la spondylarthrite ankylosante :

Deux études cliniques, comparant l'indométacine au diclofénac et à la nabumétone dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, ont été fournies.

L'indométacine à la dose de 75, 100 ou 125 mg/jour a été comparée aux mêmes doses de diclofénac<sup>7</sup> administré durant 13 semaines dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle. Aucune différence en terme d'efficacité n'est apparue entre les deux anti-inflammatoires.

Dans une autre étude, l'indométacine à la dose de 150 mg par jour a été comparée à la nabumétone à la dose de 2 g par jour au cours d'un essai en double aveugle d'une durée de 3 mois conduit chez 42 patients<sup>8</sup>. Les deux traitements ont été jugés d'une efficacité comparable dans le soulagement des symptômes de la spondylarthrite ankylosante.

### Dans l'arthrose :

L'indométacine, a été comparée à la dose de 75 à 125 mg/jour au piroxicam à la dose de 10 à 20 mg/jour lors d'un essai multicentrique d'une durée de 12 semaines conduit en double aveugle chez 140 patients<sup>9</sup>, et à la dose de 100 mg/jour au naproxène à la dose de

---

<sup>3</sup> Domljan Z, Durrigl T. Double-blind crossover comparison of piroxicam and indomethacin in rheumatoid arthritis. Eur-J-Rheumatol-Inflamm 1983; 6(3): 291-296.

<sup>4</sup> Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. Rheumat-Int 1996; 15 (6): 225-230.

<sup>5</sup> Caldwell JR, Germain BF, Lourie SH, McLaughlin GE, Pooley JE, Vreede PD, Wilson CH Jr. Ketoprofen versus indomethacin in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter double blind comparative study. J-Rheumatol 1988; 15 (10): 1476-1479.

<sup>6</sup> Uddenfeldt P, Leden I, Rubin B. A double-blind comparison of oral ketoprofen 'controlled release' and indomethacin suppository in the treatment of rheumatoid arthritis with special regard to morning stiffness and pain on awakening. Curr Med Res Opin 1993;13:127-132.

<sup>7</sup> Khan MA. A double blind comparison of diclofénac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. J-Rheumatol 1987; 14 (1):118-123.

<sup>8</sup> Palferman TG, Webley M A comparative study of nabumetone and indomethacin in ankylosing spondylitis. Eur-J-Rheumatol-Inflamm 1991; 11 (2): 23-29.

<sup>9</sup> A Canadian Multicenter Study. Piroxicam vs indomethacin: a double blind multicentre comparative study in osteoarthritis. J-Rheumatol 1985; 12 (2): 328-336.

500mg/jour dans un essai croisé d'une durée de 8 semaines conduit en double aveugle chez 50 patients souffrant soit de coxarthrose soit de gonarthrose.<sup>10</sup>

Ces essais ont montré une efficacité comparable des deux traitements sur la plupart des symptômes de la maladie.

#### Dans les rhumatismes abarticulaires :

L'indométacine à la dose de 100 mg/jour a été comparée au naproxène aux doses de 825mg et 750 mg dans le traitement de la périarthrite scapulo-humérale dans 2 essais cliniques en double aveugle et en groupes parallèles d'une durée de 4 semaines conduits chez respectivement 59 et 41 patients<sup>11,12</sup>. Dans ces 2 études, après 4 semaines de traitement, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'indométacine et le naproxène.

De même, une étude comparative multicentrique, en double aveugle, a comparé l'indométacine (25 mg 3 fois/jour) au piroxicam (20 mg/jour), administrés durant 14 jours dans les rhumatismes extra-articulaires, notamment dans les douleurs cervicobrachiales<sup>13</sup>. Les résultats montrent une efficacité comparable des deux traitements.

#### Dans le traitement de la crise aiguë de la goutte :

Deux études multicentriques randomisées, conduites en double aveugle<sup>14,15</sup>, ont comparé l'indométacine et l'étoricoxib dans le traitement de la crise aiguë de la goutte.

Ces études n'ont pas été prises en compte puisque aucune spécialité à base d'étoricoxib n'est commercialisée en France.

L'indométacine à la dose de 50 mg 3 fois par jour a également été comparée au kétoprofène administré à la dose de 100 mg/jour au cours d'un essai clinique randomisé, multicentrique, en double aveugle d'une durée de 7 jours. L'essai a porté sur 29 patients traités par kétoprofène et 30 patients traités par indométacine<sup>16</sup>. Sur l'ensemble des critères évalués, l'efficacité des deux traitements s'est montré comparable.

---

<sup>10</sup> Barnes CG, Goodman HV, Eade AW, Misra HN, Cochrane GM, Clarke AK, Stoppard M. A double-blind comparison of naproxen with indomethacin in osteoarthritis. J-Clin-Pharmacol 1975; 15 (4):347-354.

<sup>11</sup> Duke O, Zecler E, Grahame R. Anti-inflammatory drugs in periarthritis of the shoulder: a double-blind, between-patient study of naproxen versus indomethacin. Rheumatol-Rehabil 1981; 20 (1):54-59.

<sup>12</sup> Rhind V, Downie WW, Bird HA, Wright V, Engler C. Naproxen and indomethacin in periarthritis of the shoulder. Rheumatol-Rehabil 1982; 21 (1): 51-53.

<sup>13</sup> Yamamoto M, Sugano T, Kashiwazaki S, Kageyama T, Mizushima Y, Kameyama M. Double-blind comparison of piroxicam and indomethacin in the treatment of cervicobrachial syndrome and periarthritis scapulohumeralis (stiff shoulder). Eur-J-Rheumatol-Inflamm 1983; 6 (3): 266-273.

<sup>14</sup> Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay, Malmstrom K, Ng J, Tate GA, Molina J. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002; 324 (7352): 1488-1492.

<sup>15</sup> Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, Lund M, Chen E, Najarian DK, Petruschke RA, Ozturk ZE, Geba GP. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. Arthritis and rheumatism 2004; 50 (2): 598-606.

<sup>16</sup> Altman RD, Honig S, Levin JM, Lightfoot RW. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. J-Rheumatol 1988; 15 (9): 1422-1426.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005) :

La spécialité **CHRONO-INDOCID** est prescrite dans :

- ❑ 16.1% des cas dans le cadre de traitement « d'autres spondylopathies inflammatoires »
  - ❑ 16.1 % des cas dans le cadre de traitement de « polyarthrose »
  - ❑ 15.1% des cas dans la cadre de traitement « d'autres atteintes musculaires ».
  - ❑ 13.4% des cas dans la traitement de « lésions de l'épaule »
  - ❑ 10.9% des cas dans le traitement « d'autres arthrites ».
- la durée du traitement est inférieure ou égale à 30 jours dans 70.7% des cas.

Les spécialités **INDOCID**, toutes confondues :

- INDOCID 25 mg en gélule : est prescrit dans 18.4% des cas dans le traitement d' « autres polyarthrites rhumatoïdes », 10% des cas dans le traitement de « psoriasis », 9.3% des cas dans le traitement d' « autres arthroses » et dans 8.9% des cas dans le traitement de la « goutte ».

La durée de traitement est inférieure ou égale à 30 jours dans 56.2% des cas.

- INDOCID 50 mg, suppositoire : cette spécialité est prescrite dans 100% des cas dans le traitement « d'autres polyarthrites rhumatoïdes ».

Les prescriptions de cette spécialité s'effectue dans le cadre d'un traitement au long cours.

- INDOCID 100 mg, suppositoire : est prescrit dans 19.2% des cas dans le traitement « d'hémorroïdes », et dans 13% des cas dans le traitement « d'autres polyarthrites rhumatoïdes ».

La durée de traitement est inférieure ou égale à 30 jours dans 43.2% des cas.

## 6 SERVICE MEDICAL RENDU ET RECOMMANDATIONS

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### Caractère habituel de gravité

**La polyarthrite rhumatoïde** est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus souvent les femmes.

**La spondylarthrite ankylosante** est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie qui débute généralement entre 15 et 40 ans, touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.

**L'arthrose** est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et un handicap fonctionnel plus ou moins marqué. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

#### **Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites**

Les rhumatismes abarticulaires sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines.

**L'arthrite microcristalline** est une arthrite inflammatoire aiguë liée à la formation de cristaux (urate de sodium dans la goutte, pyrophosphate de calcium dans la chondrocalcinose) dans les articulations. Les arthrites micro-cristallines se caractérisent par

une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

#### Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique :

##### **La polyarthrite rhumatoïde :**

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde vise à soulager la douleur, améliorer le handicap fonctionnel et conserver la fonction articulaire.

Le traitement médicamenteux comprend un traitement symptomatique d'action immédiate (AINS, corticoïdes à faible dose et/ou antalgiques) et un traitement de fond qui vise à mettre la maladie en rémission et à ralentir la destruction articulaire. Les anti-TNF s'adressent aux formes rebelles aux médicaments de fond classiques, dont le méthotrexate, et aux formes sévères, actives et évolutives de la maladie.

##### **La spondylarthrite ankylosante:**

L'objectif principal est de soulager la douleur, d'améliorer le handicap fonctionnel, et de prévenir l'enraidissement et les déformations.

Les AINS sont utilisés en première intention. Les médicaments de fond sont utiles dans les formes avec atteintes périphériques.

La rééducation vise à prévenir l'ankylose (amplitudes articulaires et ampliation thoracique) et les déformations.

Les anti-TNF (infliximab, étanercept) sont indiqués chez les patients ayant des formes sévères insuffisamment contrôlées par les AINS prescrits à la dose maximale tolérée.

##### **Arthrose :**

La prise en charge médicale des patients atteints d'arthrose repose sur :

- des traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes...

- des traitements médicamenteux (dont les antalgiques) lors des phases douloureuses.

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours.

Les AINS sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

##### **Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites**

Les AINS et/ou les antalgiques sont des médicaments de première intention. L'utilisation d'un AINS par voie orale peut se justifier au stade aigu des rhumatismes abarticulaires pour contrôler une réaction inflammatoire excessive ; cependant une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au delà d'une dizaine de jours.

##### **L'arthrite microcristalline**

Les AINS ou la colchicine sont les médicaments de première intention des accès aigus microcristallins. La tendance actuelle est de préférer, en l'absence de contre-indications, les AINS en première intention.

Les effets indésirables de ces spécialités sont d'ordre gastro-intestinal, oculaire, et biologique. Elles peuvent entraîner également des réactions d'hypersensibilité, et avoir des effets sur le système nerveux central.

Pour la forme suppositoire, des effets locaux liés à la voie d'administration peuvent survenir. La toxicité locale est d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

En conséquence, la voie orale est à privilégier par rapport à la voie rectale dans le traitement au long cours.

Compte tenu des effets indésirables spécifiques de l'indométacine en terme d'effets digestifs et neurosensoriels, le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est moyen dans les indications suivantes :

- traitement symptomatique au long cours :
  - o des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - o arthrites microcristallines,
  - o radiculalgies sévères,

Ce rapport efficacité / effets indésirables est faible dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires.

Les spécialités INDOCID et CHRONO-INDOCID, moins bien tolérées, n'ont pas de place dans la prise en charge de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires.

#### Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par les spécialités INDOCID 25 mg en gélule, et CHRONO-INDOCID est important dans l'ensemble des indications de l'AMM sauf dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires où il est insuffisant.

Le service médical rendu par les spécialités INDOCID 50 mg et 100 mg, en suppositoire, est modéré dans l'ensemble des indications de l'AMM sauf dans le traitement de l'arthrose et des rhumatismes abarticulaires où il est insuffisant.

#### **6.2. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM suivantes :

- traitement symptomatique au long cours :
  - o des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de :
  - o arthrites microcristallines,
  - o radiculalgies sévères,

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement :

CHRONO –INDOCID 75 mg, gélule: 65%  
INDOCID 25 mg en gélule : 65%  
INDOCID 50 mg, suppositoire : 35%  
INDOCID 100 mg, suppositoire : 35%