

# Aprépitant : avis d'expert sur les formulations extemporanées

Avis d'expert du Groupe de Travail  
sur le formulaire européen pour pénuries de médicaments (EDSForm)

## Avant-propos

Compte tenu de la pénurie de produits pédiatriques contenant de l'aprépitant qui frappe actuellement certains États membres, et conformément à son mandat, le Groupe de Travail (GT) EDSForm a compilé une liste de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), de recommandations et de préparations extemporanées qui ont été ou sont utilisées pour pallier le manque de produits sous licence adaptés aux enfants.

Le présent document est le résultat de ce travail de compilation ; il doit être interprété et utilisé comme un aperçu de l'état de l'art sur ce sujet spécifique. Son contenu reflète l'avis des experts du GT EDSForm et n'a été approuvé officiellement ni par la Commission européenne de Pharmacopée ni par le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques. Il vise à aider les professionnels de santé dans leurs processus d'évaluation des risques et de prise de décision.

Le GT EDSForm et l'EDQM soulignent le fait que l'utilisation de médicaments avec AMM est toujours préférable à l'utilisation de préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation par une Autorité compétente. Néanmoins, comme indiqué dans la monographie générale *Préparations pharmaceutiques (2619)* de la Pharmacopée Européenne, « lorsqu'ils décident de recourir à une préparation non soumise à autorisation, tous les professionnels de santé impliqués (praticien prescripteur et/ou pharmacien assurant la préparation par exemple) ont, dans leur domaine de responsabilité, un devoir de suivi du patient à qui est dispensée la préparation ». Il relève de l'entière responsabilité des personnels de santé concernés d'établir la balance bénéfices/risques pour chaque patient.

Bien que le plus grand soin ait été apporté à la compilation et à la vérification des informations figurant dans ce tableau, ni le GT EDSForm ni l'EDQM ne sauraient être tenus pour responsables des éventuelles erreurs, lacunes ou inexactitudes qu'il contiendrait.

## Avis d'expert

| Informations générales sur l'aprépitant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Réf.       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>La poudre pour suspension buvable EMEND® 125 mg est le seul produit contenant de l'aprépitant qui soit sous licence et adapté à la population pédiatrique de moins de 12 ans. Ce produit a été signalé comme étant en tension d'approvisionnement dans plusieurs des États membres où il dispose d'une AMM.</p> <p>L'aprépitant présente une faible solubilité dans l'eau et une faible biodisponibilité (classe IV du BCS). Par conséquent, on peut supposer que la biodisponibilité orale de la substance dépend étroitement de la taille de ses particules et de la formulation considérée. Ainsi, les gélules et la poudre pour suspension buvable disponibles dans le commerce sont composées de billes imprégnées de nanoparticules, qui améliorent la biodisponibilité de l'aprépitant. Une analyse documentaire indique qu'en population pédiatrique la biodisponibilité d'une suspension buvable extemporanée, produite en broyant le contenu de gélules d'EMEND®, est comparable à celle des gélules. Chez l'adulte, la biodisponibilité de cette même formulation extemporanée a été évaluée à 82,3 % de celle des gélules administrées par voie orale.</p> <p>Conformément à la littérature et à d'autres recommandations, et à défaut de poudre pour suspension buvable sous licence, les gélules sous licence peuvent être ouvertes de façon à en utiliser le contenu sous forme de suspension buvable extemporanée ou de mélange avec de l'eau/des aliments en vue d'une administration immédiate par voie orale. Précautions de sécurité : lors de l'ouverture des gélules, il convient de prendre des mesures appropriées pour éviter l'inhalation de la substance active potentiellement nocive.</p> | 1, 4, 5, 7 |

| Informations sur les médicaments avec AMM et sur les préparations pharmaceutiques non soumise à autorisation                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Produit                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dosage                                                                                                                             | Modalités de formulation                                                                                                                     | Excipients                                                                                                                                                    | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Réf. |
| Médicaments avec AMM – poudre pour suspension buvable                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |
| Poudre pour suspension buvable EMEND® 125 mg MSD                                                                                                                                                                                                                                                   | Après reconstitution, 1 mL contient 25 mg d'aprépitant, 25 mg de <b>saccharose</b> et environ 93,7 mg de <b>lactose</b> (anhydre). | ---                                                                                                                                          | Hydroxypropylcellulose (E463), laurilsulfate de sodium, <b>saccharose</b> , <b>lactose</b> (anhydre), oxyde de fer rouge (E172), fumarate de stéaryle sodique | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2    |
| Médicaments avec AMM – gélules                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |
| Gélules d'EMEND® 125 mg<br>Gélules d'EMEND® 80 mg MSD (princeps)                                                                                                                                                                                                                                   | Chaque gélule contient 80 mg/125 mg d'aprépitant et 80 mg/125 mg de <b>saccharose</b> .                                            | ---                                                                                                                                          | Saccharose, cellulose microcristalline (E460), hydroxypropylcellulose (E463), laurilsulfate de sodium                                                         | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2    |
| L'offre de gélules d'aprépitant génériques, sous divers noms de marque (p. ex. Aprepilor, Aprepitant Accord, Aprepitant Alpha-Medical, Aprepitant Aurobindo, Aprepitant Biogaran), est vaste. La composition des génériques peut différer de celle des princeps.                                   |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |
| Préparations extemporanées – suspensions buvables                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |
| Formulation n° 1 : préparation extemporanée à 20 mg/mL (comme décrit par Dupuis <i>et al.</i> , voir annexe 1)                                                                                                                                                                                     | 1 mL contient 20 mg d'aprépitant et 20 mg de <b>saccharose</b> .                                                                   | Ne produisez qu'un flacon à la fois.<br>Utilisez 4 gélules d'EMEND® 125 mg et 25 mL d'ORA-BLEND®.                                            | ORA-BLEND®                                                                                                                                                    | Conservation : jusqu'à 2 mois en flacon de verre ambré ; stable au réfrigérateur (2-8 °C) et à température ambiante (20-25 °C). Jusqu'à 2 mois en flacon de PET ; stable au réfrigérateur (2-8 °C). Absence de données sur la stabilité en conditions d'utilisation et sur la stabilité microbiologique. | 3    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               | <b>Chez l'adulte, la biodisponibilité relative de cette suspension extemporanée, par rapport aux gélules, a été évaluée à 82,3 %. Chez l'enfant, la biodisponibilité de cette suspension extemporanée a été jugée comparable à celle des gélules.</b>                                                    | 4    |
| Formulation n° 2 : préparation extemporanée à 20 mg/mL (formulation utilisée au Danemark, voir annexe 2)                                                                                                                                                                                           | 1 mL contient 20 mg d'aprépitant.                                                                                                  | Ne produisez qu'un flacon à la fois.<br>Utilisez 8 gélules d'EMEND® 80 mg et 32 mL de véhicule pour préparation pharmaceutique extemporanée. | Véhicule pour préparation pharmaceutique extemporanée (voir annexe 2)                                                                                         | Conservation : jusqu'à 1 mois en flacon de verre ambré, au réfrigérateur (2-8 °C). Absence de données sur la stabilité en conditions d'utilisation et sur la stabilité microbiologique.<br><b>Absence de données sur la biodisponibilité.</b>                                                            | 6    |
| Informations complémentaires                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |
| D'après certaines préconisations, les billes demeureraient stables lorsqu'elles sont extraites de la gélule et placées dans de l'eau ou sur des aliments en vue d'une administration immédiate par voie orale. Il convient de n'ouvrir les gélules qu'au moment de l'administration, et non avant. |                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7    |

## Annexe 1 : Préparation extemporanée à 20 mg/mL n° 1

### 1. Formulation

| Composition             | Quantité (g) ou volume (mL) pour 25 mL de préparation |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|
| Gélules d'EMEND® 125 mg | 4 gélules,<br>soit 0,500 g d'aprépitant               |
| ORA-BLEND®              | 25 mL                                                 |

### 2. Préparation

Pour un flacon :

1. Videz et pesez le contenu de 4 gélules d'EMEND® 125 mg.
2. Broyez le contenu des gélules à l'aide d'un mortier et d'un pilon jusqu'à obtention d'une poudre fine ; cette opération prend 10-15 min. N'ajoutez pas d'ORA-BLEND® au contenu des gélules avant broyage.
3. Ajoutez une petite quantité d'ORA-BLEND® à la poudre fine et triturez jusqu'à obtention d'une pâte lisse ; assurez-vous qu'il n'y ait pas de grumeaux.
4. Ajoutez davantage d'ORA-BLEND® afin d'obtenir un liquide et transvasez-le dans une éprouvette graduée.
5. Rincez le mortier avec de l'ORA-BLEND® et versez le liquide de rinçage dans l'éprouvette graduée.
6. Complétez à 25 mL (volume final) avec de l'ORA-BLEND®.
7. Versez le mélange dans un flacon de PET ou de verre.
8. Étiquetez-le et déterminez la date de péremption (2 mois de conservation au maximum).

### 3. Données physicochimiques complémentaires

pH = 4,7 ± 0,5

Osmolalité = 1600 mOsm/kg

4. **Informations complémentaires** L'ORA-BLEND® contient de l'eau purifiée, du saccharose, du glycérol, du **sorbitol**, de l'arôme agrumes-fruits rouges (contient du rouge FD&C n° 40), de la cellulose microcristalline, de la carboxyméthylcellulose sodique, de la gomme xanthane, du **carraghénane**, du sulfate de calcium, du phosphate trisodique, de l'acide citrique et du phosphate de sodium (tampons), du **diméthicone**, du **méthylparabène** et du sorbate de potassium.

## Annexe 2 : Préparation extemporanée à 20 mg/mL n° 2

### 1. Formulation

| Composition                                                 |                                                                                                    | Quantité (g) ou volume (mL)<br>pour 35,6 g de préparation |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Gélules d'EMEND® 80 mg                                      |                                                                                                    | 8 gélules,<br>soit 0,640 g d'aprépitant                   |
| Véhicule pour préparation<br>pharmaceutique<br>extemporanée | Solution à 2,5 % de carmellose sodique<br>(2,5 g de carmellose sodique dans 100 mL d'eau purifiée) | 6,4 g                                                     |
|                                                             | Solution à 50 % d'acide citrique<br>(50 g d'acide citrique dans 100 mL d'eau purifiée)             | 0,32 g                                                    |
|                                                             | Glycérol à 85 %                                                                                    | 3,2 g                                                     |
|                                                             | Sirop simple                                                                                       | 9,6 g                                                     |
|                                                             | Eau purifiée                                                                                       | 14,3 g                                                    |

35,6 g de préparation = 32 mL de préparation

### 2. Préparation

Pour un flacon :

1. Videz et pesez le contenu de 8 gélules d'EMEND® 80 mg.
2. Broyez le contenu des gélules à l'aide d'un mortier et d'un pilon jusqu'à obtention d'une poudre fine.
3. Pesez tous les ingrédients du véhicule pour préparation pharmaceutique extemporanée et mélangez-les dans un flacon de verre.
4. Mélangez le contenu des gélules pulvérisé au véhicule pour préparation pharmaceutique extemporanée afin d'obtenir une suspension.
5. Versez la suspension dans un récipient approprié et agitez pendant 5 min.
6. Transvasez-en 30 mL dans un flacon médical de verre ambré de 30 mL et jetez le reste.
7. Étiquetez le flacon, déterminez la date de péremption (1 mois de conservation au maximum) et réfrigérez.

### 3. Informations complémentaires

- **Solution à 2,5 % de carmellose sodique** : pour 100 g :  
Carmellose sodique ( $F \times 2,5 = X$  g). La viscosité,  $F$ , est indiquée sur le certificat d'analyse du fournisseur ou du laboratoire sous-traitant.  
Eau purifiée (chauffée à 80 °C)                      90 g  
Eau purifiée                                                      qsp 100 g  
Dissolvez la carmellose sodique dans l'eau purifiée chaude, en agitant énergiquement. Complétez au poids final avec de l'eau purifiée.  
Durée de conservation : 5 jours au réfrigérateur (2-8 °C).
- **Solution à 50 % d'acide citrique** : pour 1000 g :  
Acide citrique monohydraté                      500 g  
Eau purifiée                                                      500 g  
Dissolvez l'acide citrique monohydraté dans l'eau purifiée, en agitant pendant au moins 20 min. Filtrez sur un filtre jetable.  
Durée de conservation : 2 ans à température ambiante (20-25 °C).
- **Sirop simple** : pour 1000 g :  
Saccharose                                                      630 g  
Eau purifiée                                                      370 g  
Eau purifiée                                                      qsp 1000 g

Dissolvez le saccharose dans l'eau purifiée, en chauffant et en agitant. Filtrez sur un filtre ou sur de la gaze. Complétez au poids final avec de l'eau purifiée et agitez pendant au moins 20 min. Mettez en flacon la solution encore chaude (75-85 °C).

Durée de conservation : 1 an à température ambiante (20-25 °C).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. X. Zhang, J. Sun, A. Zheng. Evaluation of particle size reduction on dissolution and oral bioavailability of aprepitant. *Nanomed. Nano Technol. Biol. Med.*, 2016, vol. 12, n° 2, p. 503–504. doi : 10.1016/j.nano.2015.12.162
2. EMA. EMEND : EPAR – Résumé des caractéristiques. 2024 [consultable à l'adresse : [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/emend-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/emend-epar-product-information_fr.pdf), dernière consultation : 1<sup>er</sup> mars 2024].
3. Dupuis LL, Lingertat-Walsh K, Walker SE. Stability of an extemporaneous oral liquid aprepitant formulation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2009, vol. 17, n° 6, p. 701-706. doi : 10.1007/s00520-008-0539-5.
4. Nijstad AL, de Vos-Kerkhof E, Enters-Weijnen CF, *et al.* A simple extemporaneous oral suspension of aprepitant yields sufficient pharmacokinetic exposure in children. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2023, vol. 29, n° 4, p. 899-904. doi : 10.1177/10781552221089243.
5. Patel P, Nathan PC, Walker SE, *et al.* Relative bioavailability of an extemporaneously prepared aprepitant oral suspension in healthy adults. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019, vol. 25, n° 8, p. 1907-1915. doi : 10.1177/1078155219828806.
6. Données transmises directement au GT EDSForm.
7. The NEWT Guidelines. Aprepitant. 2024 [consultable à l'adresse : <https://access.newtguidelines.com/A/Aprepitant.html>, dernière consultation : 1<sup>er</sup> mars 2024].