

Note d'information technique relative à la Monographie Préparation magistrale Aprépitant 20 mg/mL

Suspension buvable réalisée en PHARMACIE HOSPITALIERE à partir des gélules d'Aprépitant 125 mg
Version 2 du 18 mai 2026

OBJET

Cette note d'information vise à expliciter les choix retenus lors de l'élaboration de la monographie de suspension buvable d'aprépitant 20 mg/mL pour les pharmacies hospitalières, notamment en ce qui concerne les modalités opératoires, les excipients, les conditions de conservation et le contrôle à réaliser avant libération de la préparation.

CHOIX DE LA FORME PHARMACEUTIQUE

Actuellement, la spécialité EMEND 125 mg, poudre pour suspension buvable est en rupture d'approvisionnement. Elle est également la seule forme pharmaceutique commercialisée en France adaptée aux enfants de moins de 40 kg, nécessitant une adaptation posologique.

Afin de répondre aux besoins de cette catégorie de patients, une forme de suspension buvable d'aprépitant est proposée en préparation magistrale. Pour les enfants de 40 kg ou plus et les adultes, il est recommandé de privilégier des médicaments en gélules à base d'aprépitant (EMEND 125 mg et 80 mg et génériques), avec la possibilité d'ouvrir les gélules pour les patients qui ont du mal à les avaler (1).

CHOIX DE LA CONCENTRATION

Le choix de la concentration à 20 mg/mL s'est effectué afin de correspondre aux seules données de la littérature actuellement disponibles (2-4). Elle diffère de celle de la spécialité EMEND 125 mg, poudre pour suspension qui une fois reconstituée est à 25 mg/mL.

CHOIX DE LA COMPOSITION

La composition a été mise au point de façon à garantir la sécurité et la qualité de la préparation tout en assurant une production uniforme sur le territoire et en facilitant son contrôle.

L'aprépitant est une molécule de classe BCS 4 (5), un changement de formulation peut donc avoir un impact sur sa biodisponibilité. De ce fait, une attention a été portée sur la composition de cette suspension buvable et l'utilisation de la MPUP d'aprépitant n'a pas été retenue. En effet, les spécialités à base d'aprépitant (groupe EMEND et génériques) sont composées de billes de cellulose imprégnées de nanoparticules contenant de l'aprépitant pour améliorer sa biodisponibilité (2,6).

La composition choisie est issue des données de la littérature actuellement disponibles (2-4), notamment de la publication de Dupuis *et al.* qui réalisent une suspension buvable à base d'ORA-BLEND et du contenu des gélules d'EMEND 125 mg broyé. Cette suspension buvable dispose de données de biodisponibilité relative de 82,3 % par rapport aux gélules d'EMEND 125 mg (2). Le profil pharmacocinétique étant décrit dans la littérature, il ne nous a pas semblé utile de le refaire.

Des adaptations à cette composition ont été apportées afin de faciliter sa mise en œuvre dans les officines sous-traitantes et d'optimiser les coûts de préparation.

Ainsi, la monographie permet d'utiliser les gélules d'EMEND ou toute spécialité appartenant au groupe générique d'aprépitant "APREPITANT - EMEND, gélule" au vu de leurs compositions et des données de bioéquivalence.

Le véhicule de suspension a été adapté dans la monographie pour permettre l'utilisation de deux véhicules préformulés ORA-BLEND et ORA-BLEND SF. Dans la publication, Dupuis *et al.* utilisent de l'ORA-BLEND. En effet, lors de la parution de l'article, l'ORA-BLEND SF (*sugar free*) n'existe pas. L'ORA-BLEND SF est désormais bien plus utilisé dans les préparatoires que l'ORA-BLEND du fait de l'absence de saccharose, excipient à effet notoire (7).

CHOIX DU MODE OPERATOIRE

Dans la publication de Dupuis *et al.* le procédé de préparation est décrit avec notamment un broyage à sec des billes d'aprépitant pendant 10 à 15 min et la réalisation d'un QSP 25 mL à l'éprouvette (4).

Afin d'améliorer l'étape de broyage, nous proposons un broyage humide avec de l'ORA-BLEND ou d'ORA-BLEND SF. Pour cela, il convient de vider le contenu des 4 gélules d'EMEND 80 mg dans 2-3 mL de véhicule de laisser le mélange reposer 2 à 3 minutes afin de permettre au véhicule d'humecter et de ramollir les billes avant broyage.

Pour faciliter la réalisation de la préparation et s'assurer que le volume final est conforme, nous avons préféré prélever les 16 mL à la seringue et peser le contenu des quatre gélules avant d'effectuer un contrôle de la masse du contenu du flacon plutôt que de réaliser un qsp 16 mL à l'éprouvette. Les pertes liées aux transferts (mortier → éprouvette → flacon patient) pouvant être importantes.

CONSERVATION

Dupuis *et al.* ont évalué la stabilité de la suspension buvable d'aprépitant 20 mg/mL, réalisée à partir du contenu de quatre gélules d'EMEND 125 mg et de 25 mL d'ORA-BLEND conditionnée dans des flacons en verre ambré ou PET et stockée à +23 °C et +4 °C. Il s'avère que la stabilité

de la suspension est supérieure à +4 °C qu'à +23 °C.

De plus, le stockage au réfrigérateur permet de limiter la contamination microbienne. N'ayant pas réalisé d'études de stabilité avec l'ORA-BLEND SF et par mesure de sécurité, les suspensions buvables pourront être conservées 1 mois au réfrigérateur (entre +2-+8 °C) en flacons en verre ambré ou PET.

Afin de faciliter le transport, les suspensions buvables peuvent être transportées à température ambiante (15 °C à 25 °C).

CHOIX DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Dupuis *et al.* ont évalué la stabilité de la suspension buvable d'aprépitant 20 mg/mL conditionnée dans des flacons en verre ambré ou PET. Pour faciliter le prélèvement des doses à administrer par les parents ou les soignants, un réducteur auto-jointant et trois seringues de type EnFIT ont été ajoutés. Concernant le réducteur auto-jointant, la monographie l'utilisation d'un **réducteur auto-jointant plat en polyéthylène basse densité pour flacon bague 24/150, orifice 5 mm, compatible EnFit ou équivalent**. En cas d'utilisation d'un dispositif équivalent, notamment lorsque le réducteur mentionné n'est pas disponible localement, la PUI doit s'assurer que le dispositif retenu répond aux pré-requis suivants :

- **Connexion compatible EnFit**, permettant le prélèvement avec les seringues orales/entérales EnFit prévues pour l'administration orale des médicaments ;
- **Matériau adapté**, de type PEBD ou matériau de qualité pharmaceutique équivalente, compatible avec la préparation ;
- **Dispositif permettant le prélèvement en système clos**, limitant le risque de contamination microbienne lors de la préparation de la dose par l'infirmière ou les parents ;
- **Limitation des volumes morts**, afin de permettre le prélèvement des 3 doses prévues pour le patient.

L'utilisation d'un dispositif équivalent doit faire l'objet d'une **analyse de risque pharmaceutique documentée**, intégrée au dossier de préparation.

Concernant les seringues EnFIT, leur nombre doit correspondre au nombre d'administrations. Leur volume devra être adapté aux volumes nécessaires pour chaque prise. Cela limitera les risques d'erreur d'administration et de contamination microbiologique de la préparation.

CHOIX DE L'ETIQUETAGE

Les flacons de 30 mL sont petits et selon le logiciel métier utilisé pour la réalisation de la préparation, il n'est pas toujours possible de respecter l'étiquetage A10 sur une étiquette de petite taille.

Dans ce cas uniquement, les flacons devront être étiquetés selon le modèle B3 du logigramme B présenté sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>). Cet étiquetage est adapté aux petits conditionnements. Une fois étiquetés, les flacons devront être placés dans une boîte contenant les seringues et la fiche d'utilisation.

Pour l'étiquetage de la boîte, il faudra se référer au décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques, ainsi qu'au A10 du logigramme A présenté sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>).

CHOIX DES MODALITES DE CONTROLE

Afin de réaliser un contrôle du volume final, le contrôle de la masse du contenu du flacon sera

réalisé. Il s'effectue de la façon suivante :

- Pesée du flacon vide, sans insert ni bouchon
- Pesée du contenu des 4 gélules d'aprépitant 125 mg
- Pesée du flacon plein, sans insert ni bouchon.

Le calcul de la masse réelle du contenu du flacon correspond à :

(masse du flacon plein sans insert ni bouchon) – (masse du flacon vide sans insert ni bouchon)

Elle doit être comprise :

- Pour l'ORA-BLEND entre 28,4 g - 31,4 g, ce qui correspond à $\pm 5,0$ % de la masse attendue de 25 mL d'ORA-BLEND et des 4 gélules d'aprépitant 125 mg ;
- Pour ORA-BLEND SF entre 25,9 g - 28,7 g, ce qui correspond à $\pm 5,0$ % de la masse attendue de 25 mL d'ORA-BLEND SF et des 4 gélules d'aprépitant 125 mg.

Masse volumique de l'ORA-BLEND comprise entre 1,13 et 1,15 g/mL,

Masse volumique de l'ORA-BLEND SF comprise entre 1,018 et 1,058 g/mL,

Masse médiane du contenu des 4 gélules d'aprépitant 80 mg est de 0,896 g,

Calcul de la masse attendue du contenu du flacon =

$25 * (\text{masse volumique moyenne du véhicule}) + \text{masse du contenu des 4 gélules 125 mg}$

Références bibliographiques :

1. ANSM. Tensions en Emend 125 mg (aprépitant) buvable : l'ANSM prend des mesures pour assurer la continuité de traitement des enfants [Internet]. 2026 [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-en-emend-125-mg-aprepitant-buvable-lansm-prend-des-mesures-pour-assurer-la-continuite-de-traitement-des-enfants>
2. Patel P, Nathan PC, Walker SE, Zupanec S, Volpe J, Dupuis LL. Relative bioavailability of an extemporaneously prepared aprepitant oral suspension in healthy adults. *J Oncol Pharm Pract.* déc 2019;25(8):1907-15. doi:10.1177/1078155219828806
3. Nijstad AL, De Vos-Kerkhof E, Enters-Weijnen CF, Van De Wetering MD, Tissing WJE, Hanff LM, et al. A simple extemporaneous oral suspension of aprepitant yields sufficient pharmacokinetic exposure in children. *J Oncol Pharm Pract.* juin 2023;29(4):899-904. doi:10.1177/10781552221089243
4. Dupuis LL, Lingertat-Walsh K, Walker SE. Stability of an extemporaneous oral liquid aprepitant formulation. *Support Care Cancer.* juin 2009;17(6):701-6. doi:10.1007/s00520-008-0539-5
5. Sodeifian G, Sajadian SA, Ardestani NS. Determination of solubility of Aprepitant (an antiemetic drug for chemotherapy) in supercritical carbon dioxide: Empirical and thermodynamic models. *J Supercrit Fluids.* oct 2017;128:102-11. doi:10.1016/j.supflu.2017.05.019
6. EDSForm. Aprépitant : avis d'expert sur les formulations extemporanées [Internet]. EDQM; 2024 [cité 23 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/documents/52006/1912832/Apr%C3%A9pitant%20-%20Avis%20d%E2%80%99expert%20sur%20les%20formulations%20extemporan%C3%A9es.pdf/02dc9885-c08b-e8f3-4554-b46bec47014a?t=1713795079735>
7. ANSM. Excipients et information pour la notice [Internet]. 2020 [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20201026-liste-des-excipients-a-effet-notoires-06022020.pdf>