

ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS PAR VOIE PARENTERALE: INCOMPATIBILITES PHYSICO-CIMIQUES



**JOURNEE DE FORMATION CONTINUE
09.02.2006**

MEDICAMENT: DE LA COMMANDE A L'ADMINISTRATION

PLAN DE L'EXPOSE

- Rappel théorique
- types d'incompatibilités physico-chimiques
- exemples pratiques
- questions d'incompatibilités et soins intensifs
- conclusions



RAPPEL THEORIQUE (1/3)

- **STABILITE:** capacité d'une molécule à conserver au moins **90%** de sa concentration initiale.
- **PEREMPTION:** un médicament est déclaré périmé lorsque le titre initial en principe actif a diminué de **10%**. Cette valeur peut être abaissée à **5% ou moins** si les produits de dégradation sont toxiques (ex. les tétracyclines) ou si la marge thérapeutique est étroite (ex. digoxine, cytostatiques...). Le médicament doit être conservé dans les conditions prescrites (température, humidité, exposition à la lumière et emballage approprié).
- **INSTABILITE:** résultat de réactions continues, irréversibles, aboutissant à la formation d'entités chimiques distinctes, inactives et / ou potentiellement toxiques.

→ *une instabilité n'est pas nécessairement visible*

RAPPEL THEORIQUE (2/3)

- **INCOMPATIBILITE:** résultat d'un changement physico-chimique qui peut se manifester par
 - formation d'un précipité (visible)
 - changement de coloration, opalescence (visible)
 - dégagement gazeux (visible)
 - changement de pH (invisible)
 - diminution de la concentrations en p.a. (invisible)
- ⇒ ***ne pas confondre avec interaction médicamenteuse***
= administration simultanée de 2 ou plusieurs substances qui peut provoquer une modification de l'effet pharmacologique attendu

RAPPEL THEORIQUE (3/3)

Une bonne connaissance des phénomènes physico-chimiques
⇒ permet de prévoir d'éventuelles incompatibilités
⇒ permet d'éviter l'association de certains médicaments lors de la mise en place d'un traitement complexe

Les types d'incompatibilités le plus fréquemment rencontrées sont la conséquence de réactions d'oxydo-réduction, de décomposition chimique par la lumière (photolyse), de complexation, d'hydrolyse...

D'autres sont la conséquence de changement de pH, de solubilité, de coloration, de rupture d'émulsion.

Ou encore les incompatibilités concernent des problèmes d'adsorption ou de désorption entre médicament et matériel de conditionnement.

CONSEQUENCES DES INCOMPATIBILITES

- obstruction des cathéters
- perte d'efficacité (échec thérapeutique)
- formation de dérivés toxiques
- risque d'embolie potentiellement mortelle
- dépôt de cristaux dans certains organes: ex. poumons

QUESTIONS D'INCOMPATIBILITES ET PROBLEMES CLINIQUES

- plusieurs médicaments administrés en même temps
- voies d'accès veineux limitées
- il n'y a pas d'alternatives possibles
- questions souvent complexes et urgentes
- obtention difficile de tous les renseignements
- changement de traitement ou de posologie à tout moment



Le pharmacien doit poser les bonnes questions. Voie centrale?
Voie périphérique? Quelles sont les concentrations en présence ?
Quelle est la vitesse d'administration? ...

EXEMPLE PRATIQUE (1)

Prescription médicale:

Dopamine

Norépinéphrine

Midazolam

Furosémide



Comment programmer l'administration de ces médicaments?

TYPE D'INCOMPATIBILITE: REACTIONS ACIDE-BASE

MEDICAMENTS ALCALINS

(pH > 7)

aciclovir (Zovirax®)
furosemide (Lasix®)
ganciclovir (Cymevene®)
phénytoïne (Phenhydan®)
sulfamidés (sulfadiazine,
Bactrim®...)
thiopental sod. (Pentothal®)

MEDICAMENTS ACIDES

(pH < 7)

amiodarone (Cordarone®)
dobutamine (Dobutrex®)
Dopamine HCl (fabrication HUG)
doxorubicine (Adriblastine®)
midazolam (Dormicum®)
norépinéphrine (Arterenol®)
succynoline (Succinolin®)

**NE PAS ADMINISTRER SIMULTANEMENT PAR LA MEME VOIE UN MEDICAMENT
TRES ACIDE AVEC UN MEDICAMENT TRES ALCALIN**

EXEMPLE PRATIQUE 1: DISCUSSION

DOPAMINE HCL	pH = 2,5 – 4,5
NOREPINEPHRINE HCL	pH = 3 – 4,5
MIDAZOLAM HCL	pH = 3
FUROSEMIDE	pH = 8,0-9,3

Le furosémide est incompatible avec la dopamine, la norépinéphrine et le midazolam: il doit être administré seul, sur une voie séparée.

TYPE D'INCOMPATIBILITE REACTIONS ACIDE-BASE (1/2)

- précipitation de la forme acide ou basique d'un sel, consécutive à un changement de pH

ex. furosémide sodique (pH 8-9,3) + dopamine HCl (pH 3,5)

→ précipitation de furosémide acide (peu soluble) et de dopamine base (peu soluble)

ex. furosémide sodique (pH 8-9,3) + midazolam HCl (pH 3)

→ précipitation de furosémide acide (peu soluble) et de midazolam base (peu soluble)

EXEMPLE PRATIQUE 2

Mini-perfusion de phénytoïne?
NaCl 0,9% ou glucose 5%?



CHOIX DES SOLUTIONS POUR PERFUSION

solutions de glucose 5% pH = 4,0 - 4,5

solutions de NaCl 0,9% pH = 7,0 - 7,5

- aciclovir, phénytoïne , furosémide doivent être dilués dans du NaCl
- amiodarone, amphotéricine, oxaliplatine et filgrastim doivent être dilués dans du glucose

Ex. PHENYTOINE = PHENHYDAN[®] iv

- la solution contient de la phénytoïne sodique, du glycofurol et de l'EDTA (pH ~12)
- si pH < 11,5 ⇒ précipitation de phénytoïne base
- il ne faut pas diluer la phénytoïne dans du G5
- la dilution dans du NaCl est destinée à une utilisation immédiate
- la voie i.v.d. (au max. 50mg/min) est le mode d'administration de choix à condition de respecter la vitesse d'administration (5 minutes pour 250mg) pour éviter des effets indésirables. Pour cette raison, la mini-perfusion est préférable: **il est impératif de mettre un filtre (0,22µm) sur la ligne de perfusion.**
- ne pas administrer d'autres médicaments en même temps par la même voie

TYPE D'INCOMPATIBILITE

PHOTODEGRADATION ou PHOTOLYSE (1)

- Décomposition du médicament lors d'exposition à la lumière (soleil).
- La vitesse de dégradation dépend de l'intensité de la lumière et de la durée de l'exposition.
- Dans la plupart des cas, la mention « **protéger de la lumière** » ou « **à conserver à l'abri de la lumière** » concerne uniquement le stockage: ex. **amphotéricine B, furosémide, quinine ...**



TYPE D'INCOMPATIBILITE PHOTODEGRADATION ou PHOTOLYSE (2)

La mention « à **conserver** et à **administrer à l'abri de la lumière** » est plus rare:

ex. **nifédipine** (seringues et tubulures noires), **isoprénaline** (seringue opaque), **nitroprussiate** (seringue opaque)



EXEMPLE PRATIQUE 3

Perfusion de Mannitol 20%



SOLUBILITE (1/3)

- lorsqu'on dépasse la solubilité d'une substance dans un solvant donné, on parle de sursaturation. Une solution sursaturée peut précipiter à tout moment.
- **mannitol 10% : la solution est stable**
- **mannitol 20% : la solution est à la limite de la solubilité (proche de la sursaturation)
< 15°C précipitation possible.
Si nécessaire, réchauffer au bain-marie
Mettre un filtre en ligne**

SOLUBILITE (2/3)

- La solubilité peut être augmentée par adjonction de co-solvants appropriés ou / et par ajustement du pH

clonazepam (Rivotril®): propylèneglycol, ac.acétique

diazepam (Valium®): propylèneglycol + éthanol

ésoméprazole (Nexium® i.v.): NaOH, EDTA

paracétamol (Perfalgan®): mannitol, cystéine, phosphate

phénobarbital Na (Gardenal®): glycine , NaOH

phénytoïne (Phenhydan ® sol. inj.):glycofurool-75, EDTA

→ pour l'administration (dilution, diluant ...) se conformer aux directives du fabricant .

SOLUBILITE (3/3)

ELECTROLYTES: CALCIUM, MAGNESIUM, PHOSPHATE

- Phosphate + sels de calcium → ↓ phosphate Ca
- Phosphate + sels de magnésium → ↓ phosphate Mg



TYPE D'INCOMPATIBILITE COLORATION

- résultat d'un changement dans la structure moléculaire du médicament

doxorubicine * + ganciclovir → coloration pourpre

idarubicine * + aciclovir → coloration pourpre

* cf Compendium: éviter contact avec solutions alcalines

TYPE D'INCOMPATIBILITE DEGAGEMENT GAZEUX

- résultat de la réaction de médicaments contenant des groupes carbonyles avec des médicaments acides

ex.: bicarbonate (pH >8,5) en présence d'un médicament acide

⇒ dégagement de gaz carbonique

⇒ amiodarone, amphotericine B, dobutamine, dopamine, épinephrine, norépinephrine, midazolam, phosphates, sels de calcium, sels de magnésium, TPN (nutritions parentérales) sont incompatibles avec le bicarbonate.

INCOMPATIBILITE CONTENANT / CONTENU (1/2)

- ADSORPTION: interaction physique entre certains groupements de la molécule avec des sites de liaison à la surface du contenant:

ex. PVC et nitroglycérine: ce médicament peut être adsorbé dans les tubulures en PVC (chlorure de polyvinyle) ou en polyuréthane. Pour éviter une perte d'efficacité de la TNT, il est recommandé d'utiliser des tubulures en polyéthylène ou en polypropylène

⇒ ***Réipients en verre et en PP (= polypropylène) permettent d'éviter ces problèmes. Les poches utilisées aux HUG depuis 1997 sont en PP***

INCOMPATIBILITE CONTENANT / CONTENU (2/2)

- DESORPTION: extraction de l'un des composants du contenant et libération dans la solution du médicament.
- Les poches en PVC contiennent un plastifiant (\Rightarrow 40%) qui donne une certaine souplesse à la poche:

ex. diéthylphtalate : certains excipients utilisés pour solubiliser les médicaments peuvent extraire le plastifiant

ex. Sandimmun® i.v. et PVC: l'huile de ricin polyoxyéthylénée contenue dans la formulation peut dissoudre *le diéthylphtalate du flex en PVC*

ex. Taxol® (paclitaxel): le Cremophor EL® contenu dans la formulation peut provoquer la libération du plastifiant d'une poche en PVC (*éthylhexylphtalate*)

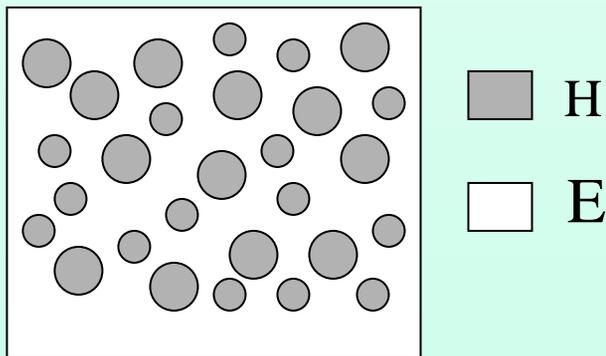
\Rightarrow *Récipients en verre et en PP (= polypropylène) permettent d'éviter ces problèmes. Les poches utilisées aux HUG depuis 1997 sont en PP*

LE CAS DES EMULSIONS

(Intralipid[®], Disoprivan[®], Etomidat Lipuro[®]...)

EMULSION:

système dispersé composé de deux liquides non miscibles dont l'un est finement dispersé dans l'autre à l'aide d'un émulateur ou tensioactif



RUPTURE D'UNE EMULSION

certaines substances peuvent destabiliser une émulsion: les gouttelettes fusionnent jusqu'à une séparation irréversible des deux phases (= coalescence) ex. électrolytes, acides, bases ...



Ex. EMULSIONS INTRAVEINEUSES

- Plusieurs facteurs peuvent influencer la stabilité des émulsions
- Les médicaments suivants:
 - **électrolytes**: sels de calcium, sels de magnésium, phosphates
 - **substances alcalines** : acyclovir, ganciclovir, pentobarbital sodique, phénobarbital sodique, phénytoïne, sulfadiazine ...
 - **substances acides**: midazolam
 - amphotericine B, ciclosporine, doxycycline, héparine, lorazepam...
sont incompatibles et ne doivent pas être administrés par la même voie veineuse qu'une émulsion i.v.
 -

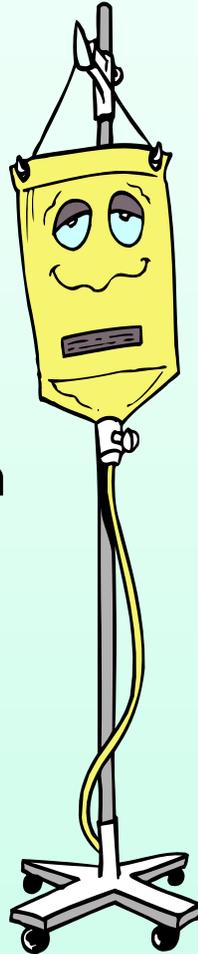
Ex. PROPOFOL

- **Le propofol est un médicament difficilement soluble dans l'eau. Le fabricant utilise une émulsion pour le solubiliser.**
- **Si le propofol est transféré dans une seringue en polypropylène, l'administration du médicament doit être terminée dans les 6h qui suivent (dégradation du propofol en présence d'oxygène).**
- **L'administration simultanée par la même voie veineuse de propofol et un sel de calcium ou un sel de magnésium provoque une rupture de l'émulsion**

Toute manipulation de propofol doit se faire dans des conditions aseptiques, pour éviter tout risque de contamination microbienne.

Ex. AMPHOTERICINE B (Fungizone[®])

- Reconstituer 1 amp. de 50mg avec 10ml d'eau
- Préparer la perfusion en diluant la solution-mère avec du G5
- Le pH du glucose doit être $> 4,2$ (ce qui est le cas des sol. disponibles aux HUG), autrement il faut l'ajuster avec une solution tampon.
- Incompatibilités: la liste est longue
 - ⇒ électrolytes: NaCl, gluco-salin, Ringer, KCl, sels de calcium et de magnésium
 - ⇒ TPN, dopamine, gentamycine, héparine, meropenem, penicilline G, polymyxine B,
- Protection de la lumière (stockage), conserver au frigo



Ne pas administrer simultanément par la même voie d'autres médicaments avec l'amphotéricine B.

NITROPRUSSIATE + THIOSULFATE ?

- Selon le prospectus du fabricant : utiliser 2 voies veineuses séparées pour administrer le Nipruss® et l'antidote (= thiosulfate de sodium) dans un rapport de 1:10 (60mg nitroprussiate + 600mg thiosulfate).
 - Aux SI des HUG on mélange dans une même seringue opaque (60ml) munie d'une tubulure noire
60mg nitroprussiate (6ml) + 600mg thiosulfate (6ml) + 48ml Gluc. 5%
- Des tests de laboratoire ont montré que ce mélange, à l'abri de la lumière, est stable 24h (*H.Ing, Laboratoire de contrôle de qualité- Pharmacie des HUG – 2003*).
- Autres hôpitaux helvétiques: différents modes d'administration: en Y, par voies séparées, ou encore utilisation d'autres médicaments.

Ex. HEPARINE

Les médicaments suivants

amikacine, amiodarone, amphotericine B, ciprofloxacine, dobutamine, droperidol, erythromycine, gentamycine, haloperidol, labetalol, phénytoïne, polymyxine B, tobramycine, vancomycine, ...

ne doivent pas être administrés en même temps et par la même voie veineuse que l'héparine.

Cette liste n'est pas exhaustive

INCOMPATIBILITES ET NUTRITION PARENTERALE (TPN)

Ne pas administrer en Y en même temps qu'une TPN

- **des médicaments alcalins : risque de précipitation
ex. aciclovir, ganciclovir, sulfamidés (Bactrim[®])**
- **des électrolytes : sels de calcium, sels de magnésium
ou phosphate**
- **La ceftriaxone (Rocephine[®] iv)**

ACCIDENTS RAPPORTES SOUS CEFTRIAZONE

(Prescrire 1997;17:506)

Des accidents mortels en néonatalogie ont été rapportés dans la littérature lors d'administration simultanée par la même voie veineuse de ceftriazone (Rocephine[®] iv) et sels de calcium

Précipité visualisé dans tubulure et dans parenchymes (pulmonaire / rénal)

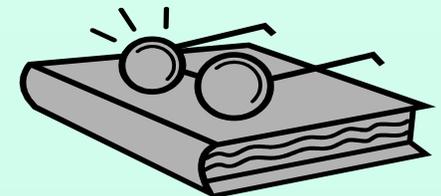


Ne pas administrer cet antibiotique par la même voie que des sels de calcium ou de magnésium.

QUESTIONS D'INCOMPATIBILITES

APPROCHE SYSTEMATIQUE

- rechercher dans la littérature (King, Trissel...): recueil des résultats de ~ 2000 articles et monographies de 300 médicaments (seul. 2 médicaments à la fois sont testés)
- il est rare de trouver une réponse qui correspond aux conditions demandées (concentrations, diluants ...)
- parfois les données sont contradictoires
- Rechercher dans base de données de la Pharmacie HUG
- l'information est complexe et doit être interprétée avec prudence avant d'être appliquée à chaque problème
- contacter le fabricant



QUESTIONS D'INCOMPATIBILITES

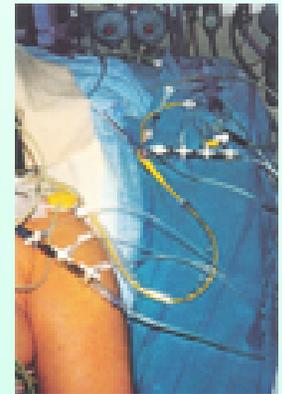
TESTS DE LABORATOIRE

- détection de changements visuels (trouble, opalescence, précipité, couleur, dégagement...)
- détection de changement par examen microscopique (taille des gouttelettes, crémage et coalescence)
- interprétation des tests requiert prudence
 - ⇒ les résultats ne sont valables que dans les conditions d'expérience



QUESTIONS D'INCOMPATIBILITES PHYSICO-CIMIQUES ET SOINS INTENSIFS (1)

- les questions spécifiques à ce service sont souvent complexes.
- les patients reçoivent un nombre élevé de médicaments par voie i.v. en continu et par intermittence.
- Les traitements sont souvent instaurés dans un contexte d'urgence et les dosages prescrits sont parfois plus élevés et différents de ceux préconisés par le fabricant
- on ne trouve que quelques éléments de réponse dans la littérature (mélanges de 2 médicaments)



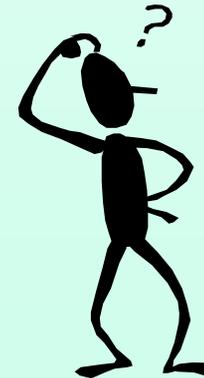
QUESTIONS D'INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES ET SOINS INTENSIFS (2)

- Comment résoudre ces questions?
- il faut procéder par étapes et en collaboration
 - réflexion théorique
 - expérience et résultats cliniques
 - favoriser la prudence en cas d'absence de données
 - établir des fiches pour les médicaments courants
 - faire des tests de laboratoire si nécessaire
- les compétences de chacun doivent être mises en commun

CONSEIL PRATIQUE

- liste de médicaments « délicats » qui doivent faire l'objet d'une réflexion lors de la mise en place d'un traitement i.v.

Aciclovir, amiodarone, amphotéricine B, bicarbonate, sels de calcium, furosemide, ganciclovir, héparine, sels de magnésium, midazolam, propofol, phénytoïne, phosphates, sulfamidés (Bactrim), ...



EN CONCLUSION

- En milieu hospitalier, les questions d'incompatibilités physico-chimiques sont souvent complexes
- On a évoqué quelques éléments théoriques et pratiques qui permettent de sensibiliser le personnel soignant et d'éviter des incompatibilités physico-chimiques lors de la mise en place d'un traitement médicamenteux
- Pour résoudre ces problèmes, il faut parfois procéder par étapes
- La liste d'incompatibilités citées n'est pas exhaustive
- La Pharmacie peut fournir un certain nombre d'informations: n'hésitez pas à la contacter

