

# Incompatibilités physico-chimique



10.11.09

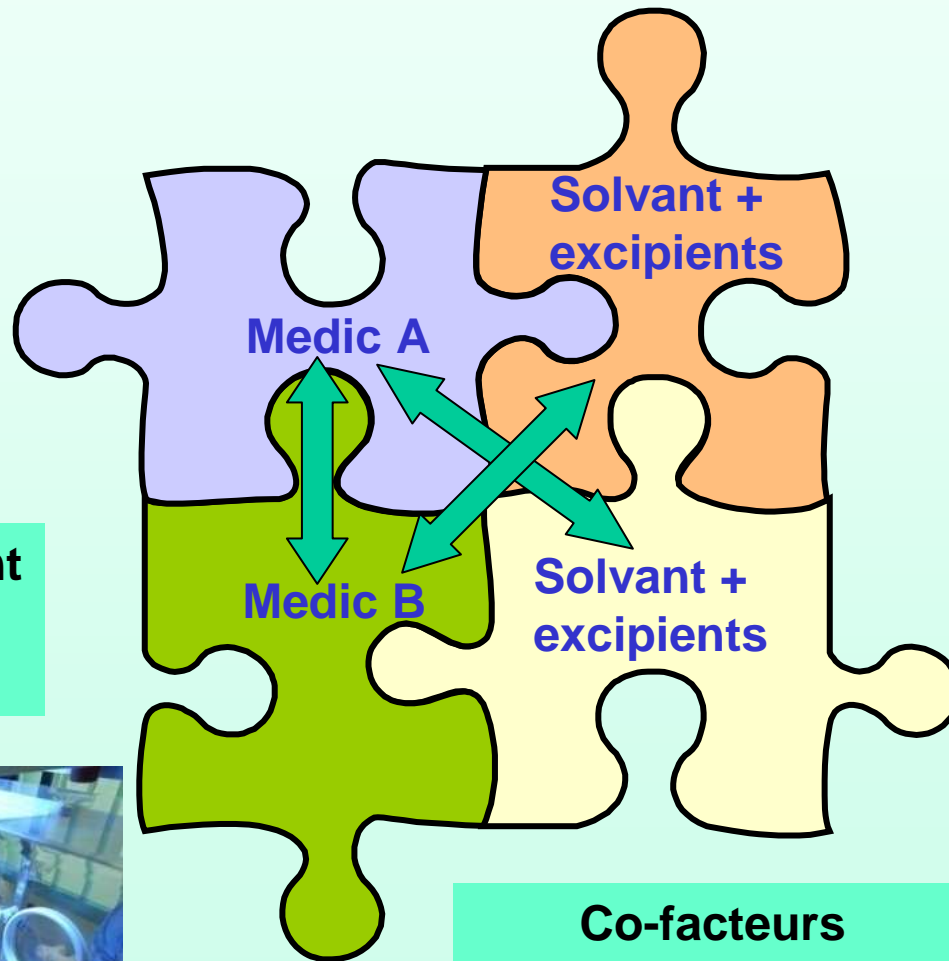
---

Le médicament: de la commande à l'administration

# QUELS PARTENAIRES?



- Environnement**
- Temperature
  - Lumière



- Co-facteurs**
- Concentration
  - Temps de contact



- Matériel**
- PVC (DEHP)
  - Silicone
  - ...

# TYPES D'INCOMPATIBILITE

1. Changement de pH
2. Solubilité
3. Complexation
4. Rupture d'émulsion

## CONSEQUENCES CHIMIQUES

- formation d'un précipité (**visible**)
- changement de coloration (**visible**)
- dégagement gazeux (**visible**)
- changement de pH (**invisible**)
- ↓ concentration en principe actif (**invisible**)

***Ne pas confondre avec interaction médicamenteuse!***

*(administration simultanée de 2 ou plusieurs substances qui peut provoquer une modification de l'effet pharmacologique attendu)*

# 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**

# REACTIONS ACIDE-BASE

Précipitation de la forme acide ou basique d'un sel, consécutive à un changement de pH.

Exemples:

- furosémide sodique (pH 8-9,3) + midazolam HCl (pH 3)  
↓ précipitation de furosémide acide (peu soluble) et/ou de midazolam base (peu soluble)
- furosémide sodique (pH 8-9,3) + ciprofloxacine (pH 3,9)  
↓ précipitation de furosémide acide (peu soluble) et/ou de ciprofloxacine (peu soluble)

# TABLEAU ACIDE - BASE

## MEDICAMENTS ALCALINS ( pH > 7)

**aciclovir** (Aciclovir®)

**furosemide** (Lasix®)

**ganciclovir** (Cymevene®)

**phénytoïne** (Phenhydantoin®)

**sulfamidés** (Bactrim®)

## MEDICAMENTS ACIDES (pH < 7)

**amiodarone** (Cordarone®)

**ciprofloxacine** (Ciproxine®)

**dobutamine** (Dobutamine®)

**midazolam** (Dormicum®)

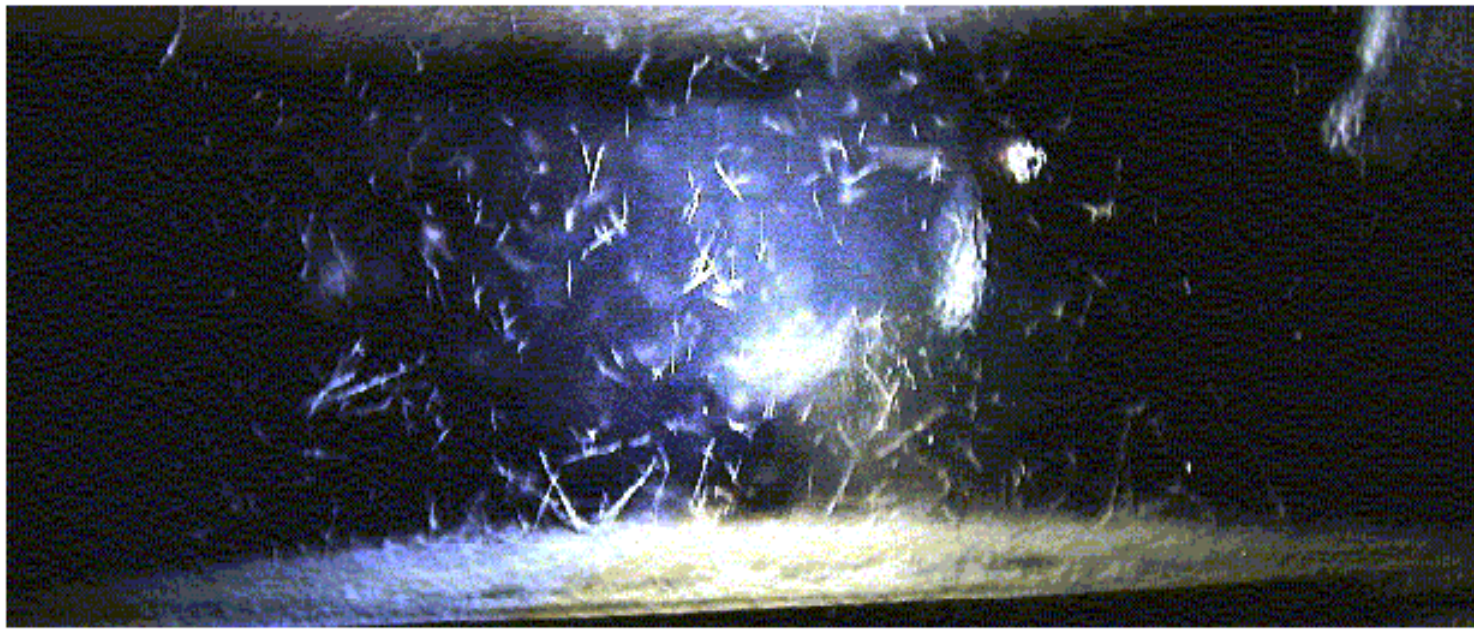
**norépinéphrine** (Noradrenaline®)

***Ne pas administrer simultanément par la même voie un médicament très acide avec un médicament très basique***



# REACTIONS ACIDE-BASE

**Médicament + solvant: Attention au pH!**



*Tiré de: Programme KIK 2.1, BBraun, 2002*

Cristaux de furosémide dans G5%

# 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**

➔ dans du NaCl 0.9%

- **amiodarone, amphotéricine, filgrastim (Neupogen®)**

➔ dans du Glucose 5%



# SOLUBILITE

## « Effet pastis »

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



Exemples:

paracétamol (Perfalgan<sup>®</sup>): mannitol, cystéine, phosphate, NaOH

esomeprazole (Nexium<sup>®</sup>): NaOH, EDTA

phénytoïne (Phenhydantoin<sup>®</sup>): glycofurol-75, EDTA

clonazepam (Rivotril<sup>®</sup>): propylène glycol, ac. acétique

***se conformer aux directives du fabricant***

# COMPLEXATION

## Formation de complexes insolubles:

Ceftriaxone (Rocephine®) ↓ Sels de Calcium

**ACCIDENTS MORTELS SOUS CEFTRIAZONE (ROCÉPHINE® I.V.)**

**Des accidents rares mais graves, la plupart du temps évitables.**

La *ceftriaxone* (Rocéphine®) est une céphalosporine de troisième génération utilisable par voie injectable (1). Sa longue demi-vie rend possible une seule administration quotidienne. Cet antibiotique est largement utilisé dans le traitement d'infections graves, particulièrement en pédiatrie. Ses effets indésirables sont le plus souvent bénins.

Nous avons signalé l'existence de précipitations biliaires (et rénales) résolutive (2). Deux types d'accidents rares mais graves ont par ailleurs été rapportés chez des patients traités par cet antibiotique.

**Néonatalogie : incompatibilité avec d'autres médicaments**

Une lettre de l'Agence française du médicament (faisant suite à un courrier des laboratoires Produits Roche) a signalé trois décès et un accident grave chez des nouveau-nés hospitalisés en réanimation (3&5). Ces accidents ont été imputés à une incompatibilité entre la *ceftriaxone* et d'autres médicaments que recevaient ces enfants : *gluconate de calcium*, benzodiazépine, aminoside, bêta-lactamine, macrolide.

La lettre de l'Agence précise que « dans tous ces cas, un précipité cristallin a pu être visualisé dans la tubulure et/ou a été retrouvé dans le parenchyme (pulmonaire, rénal) », et souligne qu'il est recommandé d'administrer la *ceftriaxone* seule, par une voie séparée. On ne doit pas mélanger les solutions de cet antibiotique à d'autres médicaments ou à des solutions contenant du *calcium*.

Il ne nous a pas été possible d'obtenir plus de précisions sur les cas rapportés. On peut noter que dans le dictionnaire Vidal, ces précautions d'emploi ne sont mentionnées sous cette forme que depuis 1995.

Notre recherche documentaire n'a retrouvé qu'une publication rapportant une incompatibilité de la *ceftriaxone*

- 1- "Rocéphine" Rev Prescr 1989 ; 9 (84) : 144.
- 2- "Précipitations biliaires induites par la ceftriaxone (Rocéphine)" Rev Prescr 1991 ; 11 (111) : 479.
- 3- "Rocéphine" injectable Rev Prescr 1996 ; 16 (162) : 375.
- 4- Alexandre JM (Directeur de l'Évaluation de l'Agence française du médicament) "Rocéphine/Accidents graves en néonatalogie/Incompatibilités physico-chimiques" non daté : 1 page.
- 5- Lettre des laboratoires Produits Roche "Important. À diffuser à vos équipes" décembre 1995 : 3 pages.
- 6- Pritts D et coll. "Incompatibility of ceftriaxone with vancomycin" Am J Hosp Pharm 1991 ; 48 : 77.

Prescrire 1997;17:5065

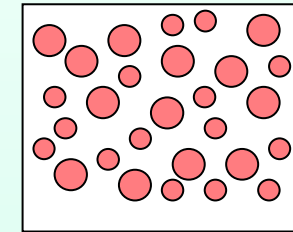
→ Ne jamais administrer la ceftriaxone en Y avec du calcium

→ Ne jamais administrer de calcium si le nouveau-né a reçu de la ceftriaxone dans les 48 h précédentes

# LE CAS DES EMULSIONS (Lipofundin<sup>®</sup>, Disoprivan<sup>®</sup>)

## EMULSION:

**Systeme dispersé composé de deux liquides non miscibles dont l'un est finement dispersé dans l'autre à l'aide d'un émulgateur ou tensioactif.**



■ huile    □ eau

**Certaines substances peuvent déstabiliser une émulsion; les gouttelettes fusionnent jusqu'à une séparation irréversible des deux phases.**



➔ **coalescence**

# RUPTURE D'EMULSION

Attention avec:

- **électrolytes** (sels de calcium, sels de magnésium, phosphates)
- **substances alcalines** (acyclovir, ganciclovir, phénytoïne, sulfadiazine...)
- **substances acides** (midazolam, amphotéricine B, doxycycline, héparine...)

***Risque de rupture d'émulsion***

***Ne pas administrer par la même voie qu'une émulsion intraveineuse (ex: propofol)***

# NUTRITION ET MEDICAMENTS



Site web de la Pharmacie des HUG – <http://pharmacie.hug-ge.ch/>  
 Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation  
 Assistance Pharmaceutique: Bip 7 959 358



## COMPATIBILITES EN Y AVEC NUTRIFLEX® ET OLICLINOMEL®

Les médicaments ne devraient pas être administrés en Y avec Nutriflex® ou Oliclinomel®.

Dans les cas où il n'y a pas d'autres alternatives, les médicaments indiqués dans la rubrique COMPATIBLES peuvent être administrés en Y, pour autant que les **concentrations utilisées soient inférieures ou égales à celles indiquées dans le tableau** et qu'il n'y ait pas d'autres médicaments (ou électrolytes) sur la même voie.

COMPATIBLES EN Y			INCOMPATIBLES toutes concentrations	
Spécialités	DCI	Concentrations	Spécialités	DCI
Ex. Actrapid®	Insuline	1 UI/mL	Acyclovir	Aciclovir
Albumine	Albumine	200 mg/mL (20%)	Bicarbonate de sodium	Bicarbonate de sodium
Bactrim®	Co-trimoxazole	0.8 (tri) mg/mL	Calcium	Calcium
Cernevit®	Vitamines	toutes concentrations	Cordarone®	Amiodarone
Co-Amoxicilline Sandoz®	Amoxicilline/acide clav.	50 mg/mL (amox)	Cymeven®	Ganciclovir
Dipeptiven®	Glutamine	200 mg/mL	Erythrocin®	Erythromycine
Disoprivan®	Propofol	toutes concentrations	Ferinject®, Venofer®	Fer
Dormicum®	Midazolam	2.5 mg/mL	Fungizone®, Ambisome®	Amphotéricine B
Fluconazol®	Fluconazol	2 mg/mL	Magnésium	Magnésium
Glucolyte	Glucolyte	toutes concentrations	Nexium®	Esomeprazole
Glucose	Glucose	5, 10, 20 & 40%	Phenydan®	Phénytoïne
Heparin/Liquemine®	Héparine	417 UI/mL	Ex. K-Phos	Phosphates
Lasix®	Furosémide	10 mg/mL	Rocephin®	Ceftriaxone
Merone®	Méropenem	50 mg/mL	Targocid®	Teicoplanine
Métronidazole	Métronidazole	5 mg/mL	Ex, Temesta®, Tranxilium®	Benzodiazépines
Morphine	Morphine	1 mg/mL		
NaCl	NaCl	toutes concentrations		
Perfalgan®	Paracétamol	10 mg/mL		
Ringer Lactate	Ringer Lactate	toutes concentrations		
Sandimmun®	Ciclosporine	2.5 mg/mL		
Sandostatine®	Octréotide	25 µg/mL		
Tlenam®	Imipenem/cilastin	10 mg/mL		
Tracutif®	Oligo-éléments	2 amp dans 100 mL		
Vancocin®	Vancomycine	10 mg/mL		
Zantic®	Ranitidine	2 mg/mL		
Zofran®	Ondansétron	2 mg/mL		

# CAS CLINIQUE

## Le patient possède 2 voies périphériques

### Traitements IV:

- Sandostatine<sup>®</sup> (octréotide) 0,6mg IV, en continu sur 24h  
0,6 mg dans 57 ml de NaCl 0,9%, 500 mcg/h = 5 ml/h
- Nexium<sup>®</sup> (ésoméprazole) 40mg IV
- Oli-Clinomel<sup>®</sup> 1250 ml sur 24h
- Magnésium Sulfate 9 mmol, en perfusion 1 fois par jour

## Comment s'organiser?

# QUESTIONS POSEES

Nombre de voies centrales, périphériques

Traitements intermittents, en continu

Concentrations en présence

Solvants utilisés

Urgence

Changements de posologie fréquents

Dosages plus élevés que ceux préconisés par le fabricant



# ELEMENTS DE REPONSE

**Alternatives galéniques (patchs, cpr sublinguaux)**

**Voies alternatives (i.m, sous-cut, rectale)**

**Séquencer les administrations (rinçage du cathéter)**

**Utiliser un filtre en ligne**



I.V. STAR® 10 Set Codan Filtre

- ➔ **Médicaments problématiques seuls si possible**
- ➔ **Médicaments acides entre eux, basiques entre eux**
- ➔ **Connexion Y aussi proche que possible du patient (éviter prolongateur)**
- ➔ **Recours à la Pharmacie (7959358)**

# ORGANISATION DES VOIES POUR LE CAS CLINIQUE

- Nexium<sup>®</sup> (basique) et Sandostatine<sup>®</sup> (acide): incompatibles
  - Magnésium et Sandostatine<sup>®</sup>: pas de données
  - Magnésium et Oli-Clinomel<sup>®</sup>: déstabilisation de l'émulsion
  - Nexium et Oli-Clinomel<sup>®</sup>: incompatible
- Proposer un switch per os du Nexium<sup>®</sup> (SNG), sachant qu'il n'est pas administré en continu.
  - 1<sup>ère</sup> voie: Sandostatine<sup>®</sup>
  - 2<sup>ème</sup> voie: Oli-Clinomel<sup>®</sup>

**Stop nutrition et rinçage avant-après pour passer le Magnésium et le Nexium si vraiment exclu per os.**



## A RETENIR

### TOUJOURS PASSER SEULS:

→ **Sang et dérivés:** agglutination, hémolyse

### ATTENTION AVEC:

→ Médicaments **acides** ( $\text{pH} < 7$ ) et **basiques** ( $\text{pH} > 7$ ): ne pas mélanger!

→ Solvants: **G5% acide** ( $\text{pH} 4.5-6$ ), **NaCl 0.9% neutre** ( $\text{pH} 7-7.5$ )

→ **Nutrition parentérale** (compatibilités doc site internet)

### REDUIRE TEMPS DE CONTACT:

→ Connecter en **Y près du patient** (pas de prolongateur)

# OUTILS?

SOINS INTENSIFS ET CONTINUS DE PEDIATRIE - COMPATIBILITES DES MEDICAMENTS INJECTABLES ADMINISTRES EN Y

	pH																				
ACTLYSE (altipace) 1	6.9-7.6	WACTLYSE (altipace) 1																			
ACTRAPID (insuline rapide) 2	7.0-7.8	WACTRAPID (insuline) 2																			
ADRENALINE (adrenaline HCl = epinephrine)	2.5-4.5	WADRENALINE																			
ALBUMINE 6 et 20%	6.4-7.4	WALBUMINE																			
AMIKIN (amikaïne suif.)	3.5-5.5	WAMIKIN (amikaïne suif.)																			
BACTRIM (triméthoprime/sulfaméthoxazole)	5.1	WBACTRIM (triméthoprime/sulfaméth.)																			
BRIBILOL (brevibloc) (véraldo) (véraldo) (HCl)	3.5-6.5	WBIBILOL (brevibloc) (véraldo) (HCl)																			
CALCIUM CHLORURE 3 4 10	5.3	WCALCIUM CHLORURE 3 4 10																			
CALCIUM SANDOZ (calcium gluconate) 3 4 10	5.7-7.7	WCALCIUM SANDOZ (calcium gluconate) 3 4 10																			
CALCIUM SANDOZ (calcium gluconate) 3 4 10	5.7-7.7	WCALCIUM SANDOZ (calcium gluconate) 3 4 10																			
CATAPRESSAN (clonidine HCl)	4.0-6.0	WCATAPRESSAN (clonidine HCl)																			
CEFERIM (cefepime diHCl)	4.7	WCEFERIM																			
CEPNEVIT (multivitamines)	5.6	WCEPNEVIT (multivitamines)																			
CO-AMOXICILLINE (amoxicilline Na (so. divalv. K))	6.7	WCO-AMOXICILLINE																			
CORDARONE (amiodarone HCl) 6	3.5-4.5	WCORDARONE (amiodarone HCl) 6																			
COROTROP (mirinone)	3.2-4.0	WCOROTROP (mirinone)																			
DILTIAZEM (diltiazem HCl)	4.0	WDILTIAZEM																			
DOBUTAMINE (dobutamine HCl)	3.0	WDOBUTAMINE																			
DOPAMINE (dopamine HCl)	3.0	WDOPAMINE																			
DORMICUM (midazolam) 8	2.9-3.8	WDORMICUM (midazolam) 8																			
FLUCONAZOLE (fluconazole)	5.0-6.0	WFLUCONAZOLE																			
GARAMYDINE (gentamicine suif.)	3.5-5.5	WGARAMYDINE (gentamicine suif.)																			
SUPREL (isoprenaline HCl)	3.5-4.5	WSUPREL (isoprenaline HCl)																			
KLACID (klaritromyoline laetab.)	4.8-6.0	WKLACID (klaritromyoline laetab.)																			
LASIX (furosemide Na) 7	5.0-8.3	WLASIX (furosemide Na) 7																			
LIGUEMINE (heparine Na) 8	5.0-7.5	WLIQUEMINE (heparine Na) 8																			
MAONESIUM CHLORURE 4	6.0	WMAONESIUM CHLORURE 4																			
MAONESIUM SULFATE 4	5.5-7.0	WMAONESIUM SULFATE 4																			
MERONEM (meropenem)	7.3-8.3	WMERONEM (meropenem)																			

Code couleur :

- = compatible (tests physiques ou physico-chimiques)
- = incompatible
- = se référer aux notes ci-dessous
- = aucune donnée de compatibilité publiée (administration avec l'accord médical)
- = référence employée.



Service de pharmacie Bp 744 959  
Soins intensifs de pédiatrie  
CH-1011 Lausanne

KING® GUIDE TO PARENTERAL ADMIXTURES CRIT

HOW THIS CHART WAS PREPARED: For each drug combination that appears, the symbol indicated is based upon evaluating compatibility across (no fluid specified): if the drug combination is compatible in all of these fluids, the symbol on the chart will indicate the combination may be compatible; if the drug combination is compatible in one of the other fluids examined, the symbol will indicate the combination may be compatible or incompatible. The first two columns, DSW (Dextrose 5%), and NS (Sodium Chloride Injection), indicate compatibility of a single drug in s...

KEY TO SYMBOLS

- C** The combination may be compatible. Actual compatibility is determined by several variables, including drug concentration, pH, infusion fluid, temperature, type of container, order of mixing, specific brand of drug, and method of administration.
- X** The combination has been reported to be incompatible.
- Ø** Conflicting data have been reported in the literature, so the specific combination may be compatible or incompatible.
- Blank** No Data Available. Admixture not advised.

www.kingguide.com

	DSW	NS	ACVICIMAB	ACYCLOVIR SODIUM	ALBUMIN, SERUM HUMAN	ALTEPLASE	AMIKACIN SULFATE	AMINOPHYLLINE	AMIODARONE HYDROCHLORIDE	AMPHOTERICIN B	AMPHOTERICIN B CHOLESTERYL SULFATE	AMPICILLIN SODIUM	AMPICILLIN SODIUM - SULBACTAM SODIUM	ARGATROBAN	ASCORBIC ACID	ATRACURIUM BESYLATE	ATROPINE SULFATE	AZTREONAM	BUMETANIDE	BUTORPHANOL TARTRATE	CALCIUM CHLORIDE	CALCIUM GLUCONATE	CASPOFUNGIN ACETATE	CEFAZOLIN SODIUM	CEFOTAXIME SODIUM	CEFOTETAN DISODIUM	CEFOXITIN SODIUM	CEFTRIAXONE	
ABCIXIMAB	Ø	Ø																											
ACYCLOVIR SODIUM				C																									
ALBUMIN, SERUM HUMAN					C																								
ALTEPLASE						C																							
AMIKACIN SULFATE							C																						
AMINOPHYLLINE								C																					
AMIODARONE HYDROCHLORIDE									C																				
AMPHOTERICIN B										C																			
AMPHOTERICIN B CHOLESTERYL SULFATE											C																		
AMPICILLIN SODIUM												C																	
AMPICILLIN SODIUM - SULBACTAM													C																
ARGATROBAN														C															
ASCORBIC ACID															C														
ATRACURIUM BESYLATE																C													
ATROPINE SULFATE																	C												
AZTREONAM																		C											
BUMETANIDE																			C										
BUTORPHANOL TARTRATE																				C									
CALCIUM CHLORIDE																					C								
CALCIUM GLUCONATE																						C							
CASPOFUNGIN ACETATE																							C						
CEFAZOLIN SODIUM																								C					
CEFOTAXIME SODIUM																									C				
CEFOTETAN DISODIUM																										C			
CEFOXITIN SODIUM																											C		
CEFTRIAXONE																												C	

[http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/medicaments/pha\\_phatab\\_compatibilityssp.pdf](http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/medicaments/pha_phatab_compatibilityssp.pdf)

Vogel Kahmann I. et al. Anaesthetist 2003;52:409-12

Tabelle 1  
Beispiele der Farbzurordnung einiger Medikamente

Rot	Blau	Gelb	Schwarz
Adrenalin	Furosemid	Imipenem/Cilastatin	Blutprodukte
Morphin	Heparin	Cefazolin	TPN
Acetylsalicylat	Insulin	Amoxicillin	Propofol
Midazolam	Natriumbicarbonat	Spironolacton	Diazepam
U.S.W.	U.S.W.	U.S.W.	U.S.W.

# En test aux HUG

# CONCLUSION

**Les incompatibilités sont des problèmes complexes et multifactorielles**

**Approche à la fois théorique et pratique**

**Mise en commun des compétences**

**Assistance pharmaceutique 7959 358**