



Mini symposium de Médecine intensive
18 mars 2010

Incompatibilités des médicaments injectables : que faut-il savoir ?

Dr Ermino Di Paolo
Service de pharmacie



Plan

- Incompatibilités physico-chimiques entre médicaments injectables : généralités, exemples
- Fréquence et conséquences cliniques
- Prévention : sources d'information, tests *in vitro*, emploi de filtres en ligne
- Résumé

Incompatibilités : Définition

Types d'interactions médicamenteuses :

- 1) **Pharmaceutiques** : *in vitro*, avant l'administration aux patients
- 2) **Pharmacocinétiques** : *in vivo*, pendant l'absorption, la distribution; le métabolisme et l'élimination des médicaments
- 3) **Pharmacodynamiques** : *in vivo*, en relation avec le mécanisme d'action et les effets des médicaments (y c. les effets indésirables)

Incompatibilités : Définition

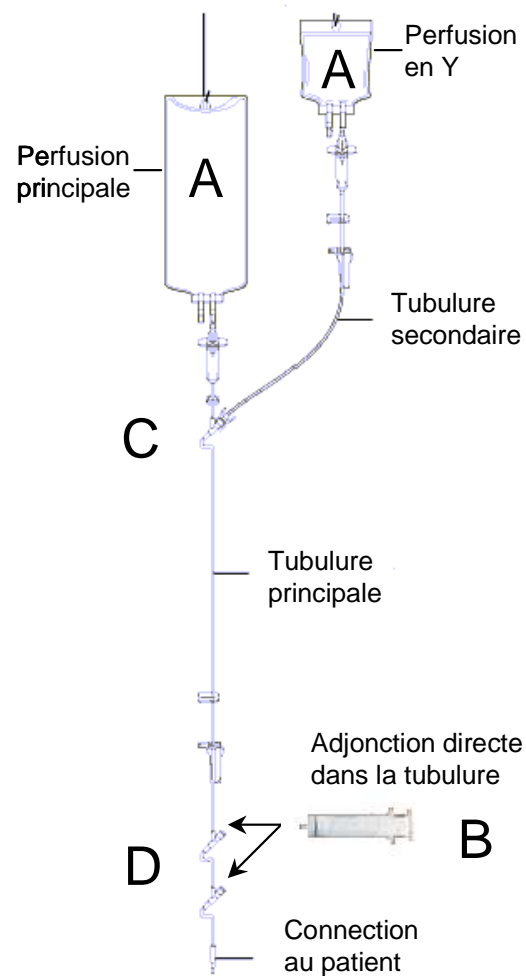
- **Stabilité**

Capacité d'une préparation à conserver au moins **90%** de la concentration initiale en principe(s) actif(s)

- **Incompatibilité**

Interférence physico-chimique *in vitro* entre deux médicaments (ou plus)

Incompatibilités : Mélanges ou Y



A, B Mélanges

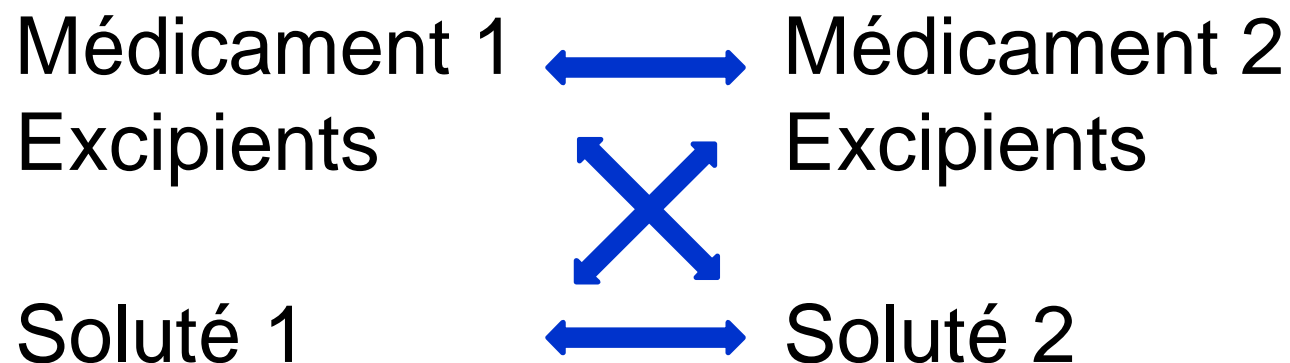
C, D En Y

Incompatibilités : Soins intensifs



Pousses-seringues et rampes multiples !

Incompatibilités : Détails



Matériel : contenants, dispositifs

Environnement : température, lumière

Facteurs : temps de contact, concentration

Incompatibilités : Facteurs

	Temps de contact	Concentrations
Même perfusion	+++	+
Même seringue	+ / +++	+++
Perfusion en Y	+	+ / +++

Incompatibilités : Types

- **Incompatibilités chimiques**

Oxydo-réduction

Hydrolyse

Racémisation (énantiomère \leftrightarrow mél. racémique)

- **Incompatibilités physiques**

Précipitation

Adsorption

Changement de coloration

Dégagement gazeux

Rupture d'émulsion

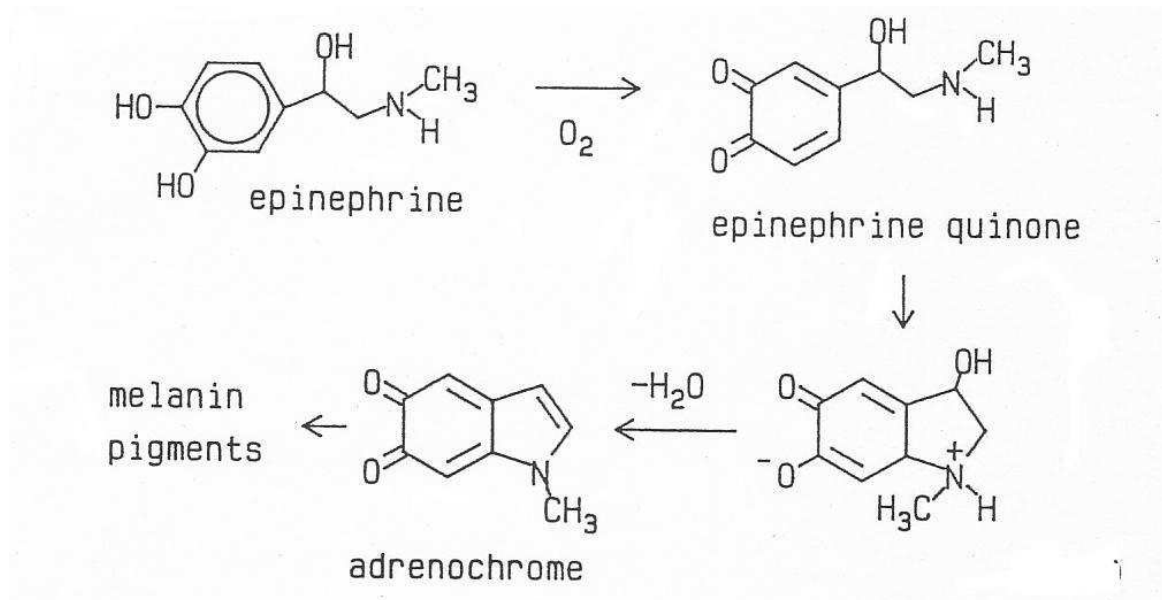


Incompatibilités : Exemples

Oxydation

Avec changement de coloration

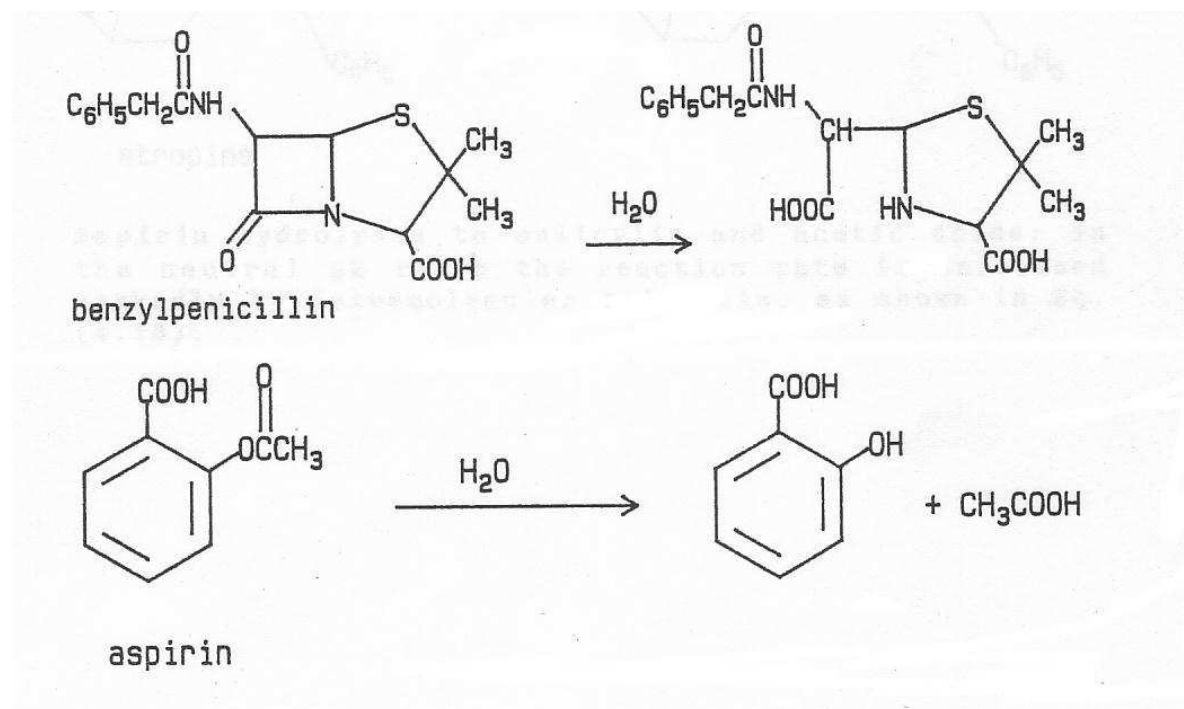
Ex.: Adrénaline



Incompatibilités : Exemples

Hydrolyse

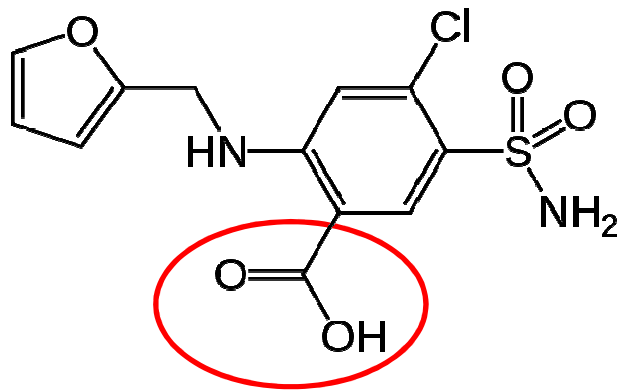
Ex.: benzylpénicilline, aspirine



Incompatibilités : Exemples

Précipitation

Ex.: furosémide sodique
(pH de la solution : env. 9)



Risques de
précipitation
si pH < 7

Incompatibilités : Exemples

Précipitation

Tenir compte des excipients (p. ex. solubilisants)
et du pH

- Amiodarone (Cordarone[®])
 - Clonazépam (Rivotril[®])
 - Ésoméprazole (Nexium[®])
 - Phénytoïne (Phenhydan[®])
- Polysorbate, alcool benzyl.
Propylèneglycol, ac. acét.
NaOH, EDTA
Glycofurol-75, EDTA

Incompatibilités : Exemples

Adsorption

Ex.: insuline sur le PVC

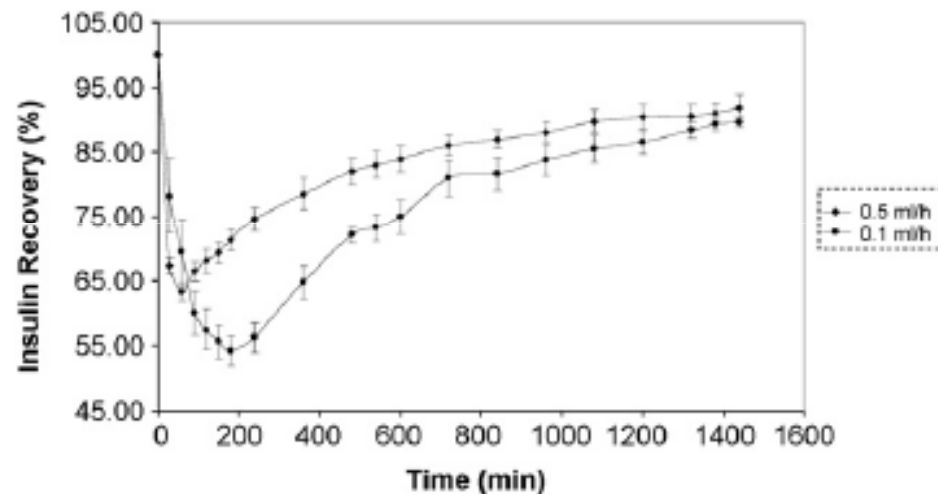


Fig. 2 - Mean (\pm S.E.M.) insulin recovery from PVC tubing used for neonatal patients.

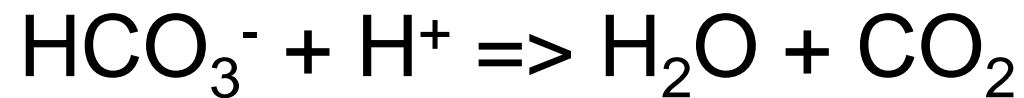
Moins d'adsorption sur le PE

Zahid N et al. Diabet Res Clin Pract 2008;80:e11-13

Incompatibilités : Exemples

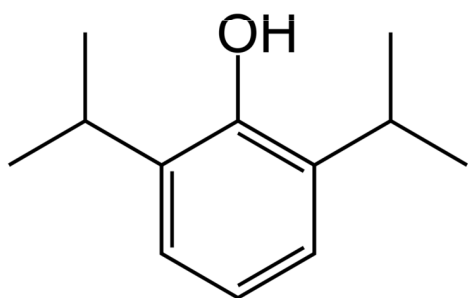
Dégagement gazeux

Ex.: bicarbonate en milieu acide



Incompatibilités : Exemples

Rupture d'émulsion



Propofol + Gentamicine
(avec rouge Soudan III)
Après 24 h

Stucki C. Pharmacie des HUG (pharmacie.hug-ge.ch)

Incompatibilités : Fréquence

Etude pilote SI Pédiatrie CHUV
3,4% d'incompatibilités (19 patients)

n = 2 : 31,3%

n = 3 : 45,3%

n ≥ 4 : 23,4%

Table 3 *Compatibility of parenteral drugs administered during the study period*

	No. Drug-drug combinations (%)				No. Drug-solute combinations (%)				Total (%)	
	Mixture		Y-site		Mixture		Y-site			
Compatible	2	(100.0%)	65	(82.3%)	36	(90.0%)	48	(88.9%)	151	(86.3%)
Incompatible	0	(0.0%)	2	(2.5%)	1	(2.5%)	3	(5.5%)	6	(3.4%)
No data	0	(0.0%)	12	(15.2%)	3	(7.5%)	3	(5.5%)	18	(10.3%)
Total	2	(100.0%)	79	(100.0%)	40	(100.0%)	54	(100.0%)	175	(100.0%)

Gikic M et al. Pharm World Sci 2000;22:88-91

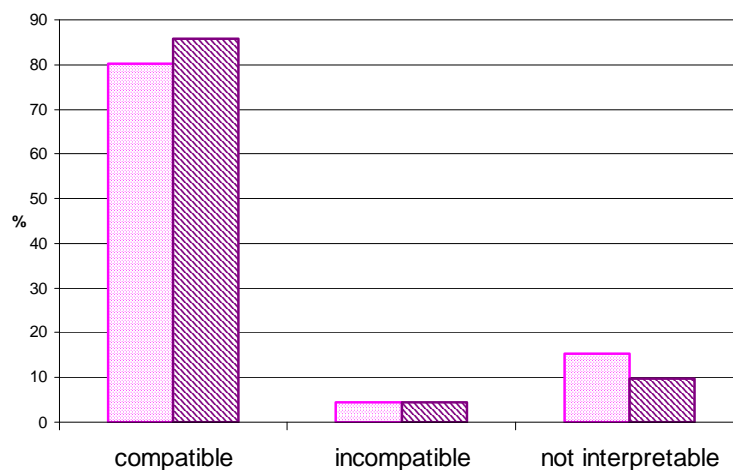
Incompatibilités : Fréquence

Etude Médecine Intensive Adulte CHUV

4,7% d'incompatibilités (533 patients)

$n = 2$: 40,9%

$n \geq 3$: 59,1%



Humbert-Delaloye V et al. Poster ESCP, Genève, 2009

Incompatibilités : Conséquences

- **Obstruction des cathéters**
- **Perte d'efficacité (échec thérapeutique)**
- **Formation de dérivés toxiques**
- **Risque d'embolies parfois potentiellement mortelles**
- **Dépôt de cristaux dans certains organes**

Incompatibilités : Conséquences

Précipité Calcium – Phosphate



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
Rockville MD 20857

FDA SAFETY ALERT:

Hazards of Precipitation Associated with Parenteral Nutrition

To: Hospital Pharmacists
Hospital Risk Managers
Hospital Nutritional Support Teams
Home Health Care Nutrition Support Services
Hospital Directors of Nursing
Home Care Pharmacists
Home Care Nurses
Physicians

April 18, 1994

**2 décès
2 cas de détresse respiratoire**

Incompatibilités : Conséquences

Précipité Ceftriaxone – Calcium

FDA 2008 – 2009 sur www.fda.org

Intravenous Ceftriaxone (Marketed as Rocephin and Generics) and Calcium Drug-Drug Interaction: Potential Risk for Cardiovascular Adverse Events in Neonates

Abstract: FDA received seven case reports of serious cardiopulmonary adverse events in neonates associated with precipitation of a ceftriaxone-calcium salt in the lung and/or kidneys. Six neonates died. The children were aged 2 months and younger (range: 1 to 50 days), and treated with ceftriaxone for a variety of infections. The manufacturer and FDA issued a warning to healthcare professionals and revised the product labeling for the potential risk of concurrent administration of ceftriaxone and calcium. Ceftriaxone should not be used in neonates (≤ 28 days of age) if they are receiving or expecting to receive calcium-containing intravenous products. In patients > 28 days of age, ceftriaxone and calcium-containing products may be administered sequentially, provided the infusion lines are thoroughly flushed between infusions with a compatible fluid. **Ceftriaxone must not be administered simultaneously with intravenous calcium-containing solutions in any age group.**

Incompatibilités : Prévention

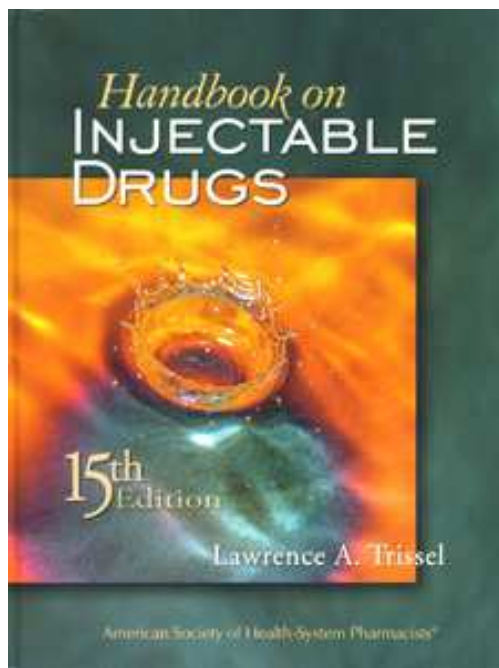
- Limiter les traitements aux médicaments essentiels
- Passer à la voie per os dès que possible, ou à d'autres voies (rectale en pédiatrie)
- Séquencer les administrations (rinçage du cathéter entre chacune)
- Utiliser toutes les voies d'accès disponibles (périphérique, centrale)
- Utiliser des cathéters à plusieurs lumières
- Utiliser un filtre en ligne en cas de risque de précipitation

Incompatibilités : Prévention

Ouvrages – Bases de données

Trissel

King



KING® GUIDE
TO PARENTERAL ADMIXTURES®

[New Search](#)

[Back](#)

[Fluids](#)

[Help](#)

[Logout](#)

Y-Site Compatibility and Stability Information

TOTAL PARENTERAL NUTRITION SOLUTIONS

Click either drug to view its monograph

UNSP	D5W	D10R	D5L	D5¼S	D5½S	D5NS	D5R	LR	LR	NS	SOD LAC
									X	X	

CEFTRIAXONE SODIUM

Issued 6/09

3-in-1 TPN solution and ceftriaxone, 20 mg/ml in D5W, mixed 1:1 using a simulated Y-site technique, were physically compatible for 4 hours at 23°C (1767). - Reference: 1767

Ceftriaxone is not compatible in an admixture, syringe, or via Y-site with R, LR, or any other calcium-containing product (2027, 2028, 2042, 2120). - Reference: 2027 , Reference: 2028 , Reference: 2042 , Reference: 2120

Incompatibilités : Prévention

Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center

Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, Hatton RC
Am H Health-Syst Pharm 2009;66:1369-75

Table 3.
Results for Inclusion of Citations for Information Provided for Drug Pairs In I.V. Drug Compatibility References

Reference	Citations Provided for Drug Pairs (% Yes)
CompoundingToday.com ¹⁴	100
Facts and Comparisons 4.0 IV Chek ¹⁴	100
IV INDEX ¹¹	100
Trissel's 2 Clinical Pharmaceutics Database ⁹	100
King Guide to Parenteral Admixtures ⁸	100
Handbook on Injectable Drugs ⁷	95
Clinical Pharmacology ¹²	26
Manufacturer's product labeling	0

The highest-performing references included in the evaluation used the compatibility information provided in Trissel's 2 database as their source of information.

Incompatibilités : Prévention

Tableaux

Employés depuis 15 ans au CHUV

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

	pH																																																				
ACTLYSE (atéplase) 1	6.8-7.6	▼ACTLYSE (atéplase) 1																																																			
ACTRAPID (Insuline rapide) 2	7.0-7.8	▼ACTRAPID (insuline) 2																																																			
ADRENALINE (adrénaline HCl = éphéprine)	2.5-4.5	▼ADRENALINE																																																			
ALBUMINE 5 et 20%	6.4-7.4	▼ALBUMINE																																																			
AMIKIN (amikacine sulf.)	3.5-5.5	▼AMIKIN (amikacine sulf.)																																																			
BACTRIM (triméthoprime/sulfaméthazole)	5-11	▼BACTRIM (triméthoprime/sulfaméth.)																																																			
BREVILOC (esmolol HCl)	3.5-5.5	▼BREVILOC (esmolol HCl)																																																			
CALCIUM CHLORURE 3 4 16	5.3	▼CALCIUM CHLORURE 3 4 16																																																			
CALCIUM SANDOZ (sololum gluconate) 3 4 16	5.7-7.7	▼CALCIUM SANDOZ (sololum gluconate) 3 4 16																																																			
CATAPRESSAN (clonidine HCl)	4.0-6.0	▼CATAPRESSAN (clonidine HCl)																																																			
CEREPIM (céfépine dHCl)	4.7	▼CEREPIM																																																			
CERNEVIT (multivitamines)	5.5	▼CERNEVIT (multivitamines)																																																			
CO-AMOXICILLINE (amoxicilline Na / ac. clavul. K)	8.7	▼CO-AMOXICILLINE																																																			
CORDARONE (amiodarone HCl) 5	3.5-4.5	▼CORDARONE (amiodarone HCl) 5																																																			
COROTROP (mifénone)	3.2-4.0	▼COROTROP (mifénone)																																																			
DILTIAZEM (diltiazem HCl)	4.0	▼DILTIAZEM																																																			
DOBUTAMINE (dobutamine HCl)	3.0	▼DOBUTAMINE																																																			
DOPAMINE (dopamine HCl)	3.3	▼DOPAMINE																																																			
DORMICUM (midazolam) 8	2.8-3.8	▼DORMICUM (midazolam) 8																																																			
FLUCONAZOLE (fluconazole)	5.0-5.5	▼FLUCONAZOLE																																																			
GARAMYCINE (gentamicine sulf.)	3.5-5.5	▼GARAMYCINE (gentamicine sulf.)																																																			
ISUPREL (isoprénaline HCl)	3.5-4.5	▼ISUPREL (isoprénaline)																																																			
KLACID (clarithromycine lactob.)	4.8-6.0	▼KLACID (clarithromycine lactob.)																																																			
LASIX (furocéamide Na) 7	5.0-9.3	▼LASIX (furocéamide Na) 7																																																			
LIQUEMINE (héparine Na) 8	5.0-7.5	▼LIQUEMINE (héparine Na) 8																																																			
MAGNESIUM CHLORURE 4	6.0	▼MAGNESIUM CHLORURE 4																																																			

Code couleur :

- C = compatible (tests physiques ou physico-chimiques)
- I = incompatible
- N = se référer aux notes ci-dessous
- = aucune donnée de compatibilité publiée (administration avec l'accord médical)
- 4 = référence employée:
 - a Trisnel LA, Handbook on injectable drugs. 15th ed. Bethesda: ASHP; 2008.
 - b Trisnel LA, Lesting NC. Trisnel's tables of compatibility. Illinois: Multimetrix; 1996.
 - c King JC et al. Guide to parenteral admixtures [online]. St-Louis: Hudne; 2009.
 - d Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village: Thomson Healthcare; 2009.
 - e Compendium suisse des médicaments 2009 ou information du fabricant.
 - f Documents spécifiques : J Pediatr Pharmacol Ther 2005; 11:233-6 (atrapid).
 - g Young N, Margum B, Neofax. 11th Ed. Raleigh: Acorn; 2005 (atrapid).
 - h Test au laboratoire de Contrôle de qualité de la Pharmacie du CHUV.
 - i Extrapolation et déduction à partir des compatibilités des sels proches ou avec du Glucosain ou du Ringier.



Service de pharmacie BIP 744 889
Soins Intensifs de pédiatrie
CH-1011 Lausanne

Limites : information simplifiée (C, I), spécialités des USA



Incompatibilités : Prévention

pH

MEDICAMENTS ALCALINS (pH > 7)

aciclovir (Aciclovir®)

furosemide (Lasix®)

ganciclovir (Cymevene®)

phénytoïne (Phenhydan®)

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

Pharmacie des HUG (pharmacie.hug-ge.ch)

Incompatibilités : Prévention

Méthode des pH (Schaffhouse)

Tabelle 1
Beispiele der Farbzuzuordnung einiger Medikamente

Rot	Blau	Gelb	Schwarz
Adrenalin	Furosemid	Imipenem/Cilastatin	Blutprodukte
Morphin	Heparin	Cefazolin	TPN
Acetylsalicylat	Insulin	Amoxicillin	Propofol
Midazolam	Natriumbicarbonat	Spirolacton	Diazepam
u.s.w.	u.s.w.	u.s.w.	u.s.w.



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

Incompatibilités : Prévention

Standardisation de l'administration

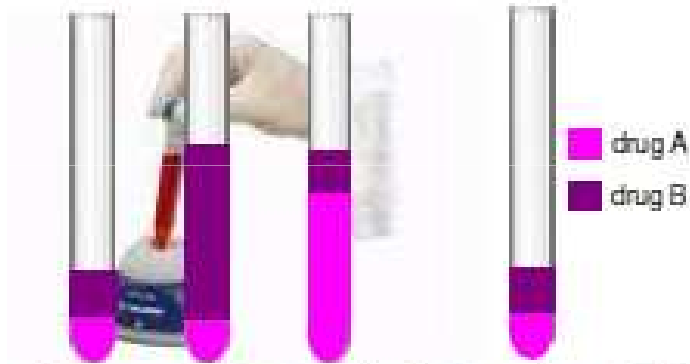
Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility

Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R
Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:1648-54

A project intended to avoid
incompatibility among i.v. drugs infused in
the intensive care setting included steps to
standardize solutions and determine which
could be given together.

Incompatibilités : Prévention

Tests *in vitro*



2 – Drug compatibility tests realised in the quality control laboratory

4 tests for each pair of drugs :

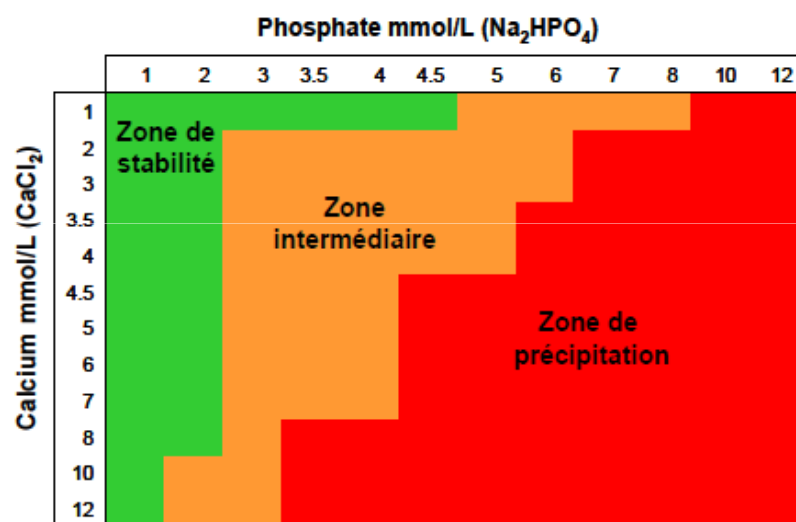
- 1:1 mix with agitation
- 1:4 mix with agitation
- 4:1 mix with agitation
- 1:1 mix without agitation (mimicking an intravenous administration, where mixing is not necessarily homogeneous)



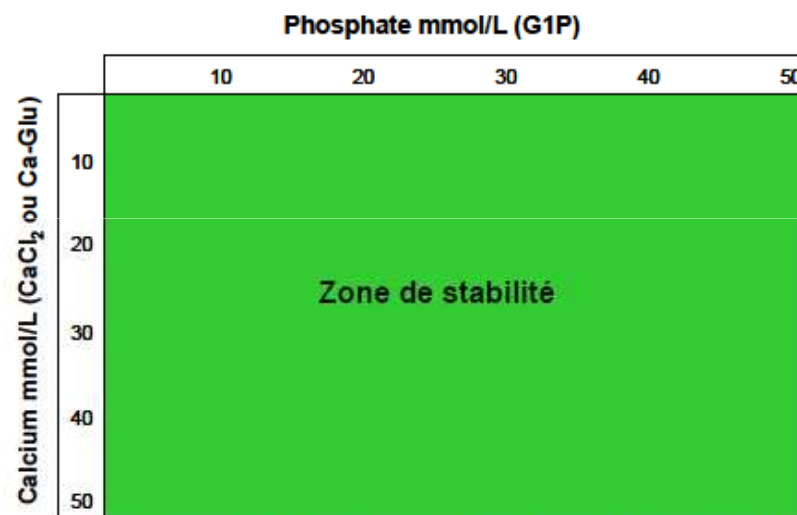
Humbert-Delaloye V et al. Poster ESCP, Genève, 2009

Incompatibilités : Prévention

Tests *in vitro*



Phosphate inorganique



Ca-glu: calcium glubionate, G1P: glucose-1-phosphate

Phosphate organique

Bouchoud-Bertholet L et al. Poster GSASA, Lucerne, 2008 (pharmacie.hug-ge.ch)

Incompatibilités : Prévention

Emploi des filtres en ligne

Aux SI Pédiatrie du CHUV depuis 10 ans



Pall NEO96: filtre à **0,2 μm** pour perfusion de solutions aqueuses, jusqu'à 110 ml/h (NaCl 0,9%) ou 1500 mm Hg



TNA1E: filtre à **1,2 μm** pour perfusion d'émulsions lipidiques et nutriments parentéraux jusqu'à 300 ml/h ou 1140 mm Hg

www.pall.com

Incompatibilités : Prévention

Emploi des filtres en ligne

Problèmes rencontrés aux SI Pédiatrie du CHUV



CaCl_2 – KH_2PO_4 – Antra (oméprazole)



Glucosalin avec Addamel (oligo-él.) et NaHCO_3 8.4%

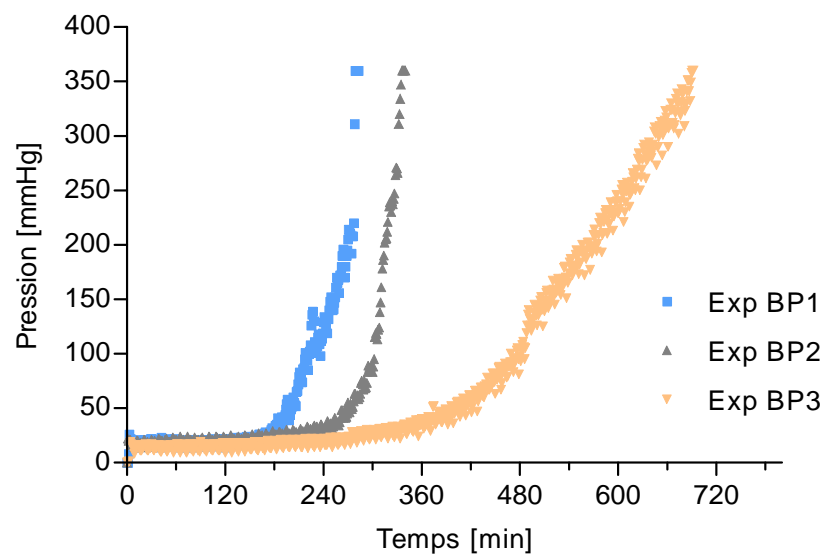


Bulles d'air dans une TPN binaire

Incompatibilités : Prévention

Emploi des filtres en ligne

Précipité de phosphate de calcium (TPN binaire)



Gygli JA. Travail Maîtrise Univ. Pharm. 2009

Incompatibilités : Résumé

- Les problèmes de compatibilités sont rencontrés fréquemment en milieu hospitalier, en particulier dans les unités de Soins intensifs
- Ils peuvent être prévenus de différentes manières :
 - Limitation aux médicaments essentiels
 - Passage iv - po
 - Séquence des administrations (rinçage)
 - Emploi de tableaux de compatibilités
 - Tests *in vitro*
 - Emploi de filtres en ligne (bénéfice-risque)
- Perspectives : systèmes de détection intelligents
- Il ne faut pas hésiter à contacter la Pharmacie

Bibliographie

- Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 15th ed. Bethesda : American Society of Health-System Pharmacists, 2009 .
- Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1st ed. Lake Forest : MultiMatrix, Inc.; 1996.
- King Guide to parenteral admixtures. Napa : King Guide Publications, Inc.; mises à jour sur Internet.
- Newton DW. Drug incompatibility chemistry. Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:348-57.
- Ball PA. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003; 6:319–325.
- Humbert-Delaloye V. Travail de thèse en pharmacie d'hôpital. UNIGE. 2010.
- pharmacie.hug-ge.ch (différentes conférences).