

Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y

Éma Ferreira, Jean-Marc Forest, Patrice Hildgen

Résumé

Peu de données sont publiées concernant la compatibilité du dimenhydrinate intraveineux et d'autres médicaments^{1,2,3}. Le présent travail dresse donc une liste des compatibilités du dimenhydrinate lorsqu'il est mélangé avec divers autres médicaments pour une administration en Y. Nous avons noté une incompatibilité physique du dimenhydrinate avec l'aminophylline, le bicarbonate de sodium, le diazépam, le furosémide, l'héparine, l'hydromorphone, le KCl, l'ocrotéotide, l'ocytocine, la prométhazine, le salbutamol et la vancomycine. Plusieurs autres médicaments sont toutefois physiquement compatibles avec le dimenhydrinate pour une administration en Y. Le peu de données publiées corroborent nos résultats dans plusieurs cas^{1,2}.

Pharmactuel 2004; 37(1); 17-20

Introduction

Le dimenhydrinate intraveineux est un antinauséux couramment utilisé dans nos centres hospitaliers. Toutefois, ce produit n'est que peu employé chez nos voisins du Sud, ce qui explique la rareté des données publiées à son sujet. Cette question provient de la pharmacienne affectée au service d'obstétrique (EF). En fait, au moment de l'accouchement, une seule veine est souvent ouverte et plusieurs médicaments doivent être administrés simultanément. Le personnel infirmier s'informe souvent des compatibilités en Y de plusieurs médicaments, dont l'ocytocine, le KCl et divers antibiotiques, avec le dimenhydrinate.

Méthodologie

Dans le cadre des laboratoires de physico-chimie de première année au baccalauréat de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, les étudiants sont mis à contribution pour tester les compatibilités des médicaments. En équipe, ils réalisent ces tests de compatibilité des médicaments intraveineux. Le médicament de référence testé est le dimenhydrinate générique de la compagnie Sabex, auquel un autre médicament est ajouté.

Pour effectuer ces tests, 1 mL de chacun des deux médicaments est mélangé et une lecture visuelle est faite au temps zéro puis toutes les 15 minutes jusqu'à concurrence de 4 heures. Il a déjà été reconnu que la période de contact la plus longue possible de deux

médicaments en tubulure en cas d'administration en Y est d'environ 3 heures chez les prématurés, soit les patients recevant des médicaments intraveineux au plus faible débit possible². Par mesure de précaution, un temps d'observation de 4 heures est retenu⁴. Les tests sont effectués sous éclairage normal, à température ambiante et en duplicata^{1,2,4-6}, par deux groupes d'étudiants différents. Une loupe grossissant de 3 fois la vision normale est disponible au besoin. Si le moindre doute persiste, un examen de l'échantillon au microscope est effectué. Le seuil d'incompatibilité est fixé à 5 microns, et le microscope est doté d'un hémacytomètre⁷. L'emploi d'un compteur de particules tel un nanosizer est possible mais sa disponibilité réduite en limite l'utilisation de routine. À noter que si les duplicata ne concordent pas, le test est repris *a posteriori* par le professeur responsable du cours (PH). Des variantes de la méthodologie employée dans cette étude ont déjà été publiées auparavant^{1,2,4-6}.

Résultats

Les résultats des différents tests sont présentés en trois tableaux distincts. Le tableau I dresse une liste complète des résultats physiquement compatibles obtenus. Le tableau II énumère les incompatibilités franches rencontrées. Dans le tableau III, les résultats douteux, pour lesquels il faudrait des tests plus poussés, sont rapportés. Dans les trois cas, une brève description des observations faites est donnée à titre de référence justifiant la classe octroyée. De plus, la figure 1 montre les cinq cas d'incompatibilités. La figure 2 présente pour sa part les sept cas douteux d'incompatibilités.

*Éma Ferreira, B.Pharm., M.Sc.,
Jean-Marc Forest, B. Pharm., M.Sc. et
Patrice Hildgen, B.Pharm., M.Sc.,
sont pharmaciens à l'Hôpital Sainte-Justine
de Montréal.*

Tableau I : Résultats compatibles

Médicament de référence	Médicament testé	Résultat de compatibilité
Dimenhydrinate	Ampicilline	Solution limpide
Dimenhydrinate	Céfazoline	Solution limpide
Dimenhydrinate	Céfotaxime	Solution limpide
Dimenhydrinate	Ceftazidime	Solution limpide
Dimenhydrinate	Céfuroxime	Solution limpide
Dimenhydrinate	Chlorpromazine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Chlorpromazine	Contrairement à Trissel ¹
Dimenhydrinate	Ciprofloxacine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Citrate de caféine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Clindamycine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Cloxacilline	Solution limpide
Dimenhydrinate	Cyclosporine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Dexaméthasone	Solution limpide
Dimenhydrinate	Digoxine pédiatrique	Solution limpide
Dimenhydrinate	Dobutamine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Fluconazole	Solution limpide
Dimenhydrinate	Gentamicine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Gentamicine (10 mg/mL)	Solution limpide
Dimenhydrinate	Gluconate de calcium	Solution limpide
Dimenhydrinate	Hydrocortisone	Solution limpide
Dimenhydrinate	Lorazépam	Solution limpide
Dimenhydrinate	Métronidazole	Solution limpide
Dimenhydrinate	Naloxone	Solution limpide
Dimenhydrinate	Pénicilline G Na	Solution limpide
Dimenhydrinate	Pipéracilline	Solution limpide
Dimenhydrinate	Sulfate de magnésium	Solution limpide
Dimenhydrinate	Tazocin	Solution limpide
Dimenhydrinate	TMP-SMX	Solution limpide
Dimenhydrinate	Tobramycine	Solution limpide
Dimenhydrinate	Vérapamil	Solution limpide

Tableau II : Résultats incompatibles

Médicament de référence	Médicament testé	Résultat d'incompatibilité
Dimenhydrinate	Aminophylline	Léger nuage immédiat
Dimenhydrinate	Bicarbonate de sodium	Précipitation immédiate
Dimenhydrinate	Furosémide	Précipitation
Dimenhydrinate	Héparine	Précipité évident
Dimenhydrinate	Ocytocine	Précipitation
Dimenhydrinate	Salbutamol	Précipitation
Dimenhydrinate	Vancomycine	Précipitation

Tableau III : Résultats douteux

Médicament de référence	Médicament testé	Résultat de compatibilité
Dimenhydrinate	Aminophylline	Léger nuage immédiat
Dimenhydrinate	Diazépam	Perte de limpidité
Dimenhydrinate	Hydromorphone	Précipitation après 2 heures
Dimenhydrinate	KCl	Apparition d'un précipité après 1 heure
Dimenhydrinate	Octréotide	Précipitation après 1 heure 30 environ
Dimenhydrinate	Prométhazine	Bleu turquoise après 2 heures
Dimenhydrinate	Salbutamol	Précipitation légère
Dimenhydrinate	Vancomycine	Précipitation légère

Figure 1 : Cinq des sept cas d'incompatibilités selon le tableau II**Figure 2 : Sept des huit cas douteux selon le tableau III**

Discussion

L'administration de médicaments intraveineux en Y est la méthode la plus utilisée en milieu hospitalier. Toutefois, des données de compatibilité entre médicaments intraveineux ne sont pas toujours disponibles et la littérature rapporte des tests de compatibilités portant seulement sur un nombre limité de mélanges. Une des méthodologies employées pour un test de compatibilité consiste à additionner deux médicaments dans une proportion de un pour un sans tenir compte du soluté porteur^{1,2,4,6}. En général, mais pas dans tous les cas, si deux médicaments sont compatibles à fortes concentrations, ils le seront aussi une fois dilués¹. Il faut déterminer le type de compatibilité ou d'incompatibilité qui pourra être exploré. Il en existe trois principaux^{1,6} :

- 1) L'incompatibilité chimique peut ne produire aucun changement visible dans la préparation mais complètement inactiver l'un ou l'autre, voire les deux médicaments en présence. Il y a perte d'intégrité des molécules de départ pouvant aller jusqu'à la création d'une substance potentiellement nocive. Des appareils relativement sophistiqués tel le HPLC sont habituellement requis pour la détecter.
- 2) L'incompatibilité pharmacologique consiste en la perte d'efficacité des deux médicaments lorsqu'ils sont mélangés. Ces normes de compatibilité sont définies par l'USP. Il faut un suivi adéquat des patients pour être en mesure de détecter ce type d'incompatibilité.
- 3) En cas d'incompatibilité physique, la présence d'un précipité et la grosseur des particules dictent l'importance de l'incompatibilité. Puisque cette dernière n'est que physique et non chimique ou pharmacologique, la conclusion possible n'est que partielle. Il est possible dans le cas d'une incompatibilité physique que le mélange des deux médicaments et du précipité en résultant ne causera pas préjudice au patient en thrombosant quelque part dans le système vasculaire. Toutefois, une incompatibilité physique ne nous renseigne pas sur une inactivation de l'un ou des deux constituants du mélange. Un résultat de compatibilité physique ne pourra pas garantir une efficacité de l'un ou des deux constituants du mélange. Toutefois, dans plusieurs situations problématiques d'administration intraveineuse, notamment lorsqu'une seule voie est disponible, ce type d'information est malgré tout très utile. Les effets pharmacologiques des médicaments peuvent toujours être suivis en cours d'administration.

Il est à noter qu'aucun aspect microbiologique n'est considéré au cours de cette étude.

Dans le cas du présent travail, les résultats du tableau I sont simples. Les solutions mélangées au départ étaient limpides et le sont restées tout au long du processus de vérification. Nous pourrions dorénavant utiliser ces résultats pour nos recommandations de compatibilités en précisant toutefois qu'il ne s'agit ici que de compatibilités physiques et sans en garantir l'efficacité. Il est important de fournir cette dernière information au demandeur afin de dissiper toute ambiguïté^{1,2,4,6}.

Pour les mélanges du tableau II, il est clair qu'un phénomène se produit et que des précipitations apparaissent. Il n'est pas possible de recommander de tels mélanges en toute sécurité.

Enfin, le tableau III donne les mélanges pour lesquels il n'y a pas eu de précipitation instantanée ou franche. Dans le cas du diazépam ou de la prométhazine, une perte de limpidité ou l'apparition d'une coloration était signalée, mais sans aucune précipitation. De plus, certaines réactions prennent quelque temps avant de se produire, comme c'est le cas avec le chlorure de potassium, ce qui laisse croire qu'il y a une période de miscibilité immédiatement après le mélange. Toutefois, par souci de sécurité, il faut considérer ces mélanges incompatibles. En cas de doute, par exemple lorsque aucune donnée n'est disponible, il vaut mieux conseiller de s'abstenir de procéder à de tels mélanges.

L'étude a été réalisée sans consulter au préalable les données des deux ouvrages de référence publiés sous l'égide de M. Lawrence A. Trissel^{1,2}. Après vérification, il y a plusieurs concordances mais aussi certaines différences notables. Par exemple, à l'inverse de celles de M. Trissel¹, la présente étude note une incompatibilité physique entre l'aminophylline, la prométhazine, l'héparine, le KCl ou la vancomycine et le dimenhydrinate. Inversement, la présente étude démontre une compatibilité entre le dimenhydrinate et l'hydrocortisone ou la chlorpromazine alors que les références de Trissel affirment le contraire^{1,2}. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences. Premièrement, les temps de contact, les concentrations et les modes de mise en contact diffèrent. De plus, les médicaments ne proviennent pas des mêmes compagnies et les excipients de chacun peuvent interférer et créer une incompatibilité. Toutefois, ces contradictions confirment que les résultats partiels de telles études doivent être utilisés avec circonspection. Il faut garder en tête que des tests de compatibilités physiques donnent des résultats fragmentaires. Idéalement, le recours à des tests physiques ET chimiques serait optimal mais l'accessibilité au matériel requis pour la réalisation de tests chimiques en milieu hospitalier est actuellement limitée^{1,2,6}.

Il faut également considérer que tous nos tests sont effectués sur des solutions concentrées. Il est possible que les dilutions employées en clinique diminuent le

risque d'incompatibilité^{1,2}. Il serait important de refaire les tests avec les mélanges reconnus incompatibles à diverses dilutions. Par exemple, le dimenhydrinate dilué et donné en 30 minutes en cas d'administration IV avec un soluté de KCl serait possiblement compatible dans ces conditions et mériterait une investigation plus poussée.

Conclusion

Il y a une incompatibilité physique entre le dimenhydrinate injectable et les médicaments suivants : l'aminophylline, le bicarbonate de sodium, le diazépam, le furosémide, l'héparine, l'hydromorphone, le KCl, l'octréotide, l'ocytocine, la prométhazine, le salbutamol et la vancomycine. Pour tous les autres médicaments testés, aucun signe d'incompatibilité n'est notable. La méthodologie employée pour ces tests n'est pas sans faille mais permet une administration sécuritaire pour les patients, sans toutefois garantir l'efficacité de la médication^{1,2,4-6}.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier toute la classe des étudiants de première année en pharmacie de l'automne 2000 à l'Université de Montréal pour sa précieuse collaboration dans le cadre des laboratoires de pharmacie physico-chimique, PHM-1232.

Pour toute correspondance :

Ema Ferreira

Département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Courriel : ema_ferreira@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Few data exists regarding compatibility of intravenous dimenhydrinate with other drugs^{1,2,3}. This paper lists compatibilities of dimenhydrinate when it is mixed with various other drugs for Y administration. We have noted physical incompatibility of dimenhydrinate with aminophylline, sodium bicarbonate, diazepam, furosemide, heparin, hydromorphone, KCl, octreotide, oxytocin, promethazine, salbutamol and vancomycin. On the other hand, many other drugs are physically compatible with dimenhydrinate for a Y administration. The few data already published corroborate our results in many cases^{1,2}.

Bibliographie

1. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 12th ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2003.
2. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1st ed. Lake Forest, Illinois. MultiMatrix, Inc. 1996.
3. Brudney N, Eustace BT, Gilmour WN. Some formulations and compatibility problems with dimenhydrinate (Gravol). Canadian Pharmaceutical Journal 1963; October:34-5.
4. Yamashita SK, Walker SE, Choudhury T, Iazzetta J. Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. Am J Health-Syst Pharm 1996;53:1048-51.
5. Chiu MF, Schwartz ML. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. Am J Health-Syst Pharm 1997;54:64-5.
6. Thuy DNB. Méthode pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux. Pharmactuel 1997; 30 (5) : 7-13.
7. U.S. Pharmacopoeia + National Formulary, 2002, USP25/NF20, United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1206 Twinbrook Parkway, Rockville, MD. 20852.