

## Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y

Hélène Péré, Vicky Chassé, Jean-Marc Forest, Patrice Hildgen

### Résumé

Peu de données sont publiées concernant la compatibilité du pantoprazole intraveineux et d'autres médicaments<sup>1,2,3</sup>. Le présent travail dresse donc une liste des compatibilités du pantoprazole lorsqu'il est mélangé en Y avec divers autres médicaments. Nous avons noté une incompatibilité physique du pantoprazole avec une grande quantité d'autres médicaments, dont toutes les céphalosporines et tous les aminosides testés. Certains autres médicaments sont toutefois physiquement compatibles avec le pantoprazole lors d'une administration en Y. Le peu de données publiées corrobore nos résultats dans certains cas<sup>1,2</sup>.

### Introduction

Le pantoprazole appartient à la classe des inhibiteurs de la pompe à protons. Dans la plupart de nos centres, il est utilisé par voie intraveineuse dans le traitement de l'hémorragie digestive haute avec saignements actifs ou à haut risque de resaignement. Dans cette indication, le pantoprazole est administré à raison d'un bolus de 80 mg suivi d'une perfusion continue de 8 mg par heure. Certains patients nécessitent également une réplétion volémique, des transfusions sanguines ou l'administration d'antinauséux intraveineux, ce qui nous confronte fréquemment, comme pharmaciens, aux problèmes de compatibilité en Y de plusieurs médicaments avec le pantoprazole. Malheureusement, très peu de données ont été publiées dans la littérature jusqu'à ce jour.

### Méthodologie

Dans le cadre d'un projet d'été d'échanges France-Québec, une stagiaire française se voit octroyer le projet de tester les compatibilités des médicaments. Elle réalise ces tests de compatibilité des médicaments intraveineux avec, comme médicament de référence testé, le pantoprazole, auquel un autre médicament est ajouté séquentiellement.

Pour effectuer ces tests, un ml de chacun des deux médicaments est mélangé et une lecture visuelle est faite au temps zéro puis à toutes les quinze minutes jusqu'à concurrence de quatre heures. Il a déjà été reconnu que la période de contact la plus longue possible de deux médicaments en tubulure lors d'administration en Y est d'environ trois heures chez les prématurés, soit les patients recevant des médicaments intraveineux au plus faible débit possible<sup>2</sup>. Par mesure de précaution, un temps d'observation de quatre heures est retenu<sup>4</sup>. Les tests sont

faits sous éclairage normal, à température ambiante et en duplicata<sup>1,2,4,5,6</sup>, à deux moments différents et distants l'un de l'autre. Une loupe grossissant de trois fois la vision normale est disponible si requise. Si le moindre doute persiste, un examen de l'échantillon au microscope est effectué. Le seuil d'incompatibilité est fixé à cinq microns, et le microscope est doté d'un hémacytomètre<sup>7</sup>. L'emploi d'un compteur de particules tel 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 l'un des trois autres auteurs de l'article. Des variantes de la méthodologie employée dans cette étude ont déjà été publiées auparavant<sup>1,2,4,5,6</sup>.

### Résultats

Les résultats des différents tests sont présentés en trois tableaux. Le tableau I dresse une liste complète des résultats physiquement compatibles obtenus. Le tableau II liste les incompatibilités franches rencontrées. Pour le tableau III, les résultats douteux, pour lesquels il faudrait des tests plus poussés et relevant d'une technologie plus complexe, 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 donne un exemple de précipitation telle que vue au microscope et où les particules sont nettement visibles.

**Tableau I :** Tests compatibles

Médicament de référence	Médicament testé	Résultat de compatibilité
Pantoprazole	Acétazolamide 100 mg/ml	Limpide
Pantoprazole	Alprostadil 500 mcg/ml	Limpide
Pantoprazole	Aminophylline 50 mg/ml	Limpide
Pantoprazole	Ampicilline 250 mg/ml	Limpide
Pantoprazole	Dextrose 50 %	Limpide
Pantoprazole	Pénicilline G 0,5 UI/ml	Limpide
Pantoprazole	Pipéracilline 200 mg/ml	Limpide
Pantoprazole	Potassium, chlorure de	Limpide
Pantoprazole	Procainamide 100 mg/ml	Limpide
Pantoprazole	Ticarilline/ac. Clavulanique	Limpide
Pantoprazole	Vancomycine	Limpide
Pantoprazole	Zidovudine	Limpide

*Hélène Péré est étudiante en pharmacie en France.*

*Vicky Chassé est pharmacienne au Centre hospitalier Pierre-LeGardeur.*

*Jean-Marc Forest est pharmacien à l'Hôpital Sainte-Justine.*

*Patrice Hildgen est pharmacien à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.*

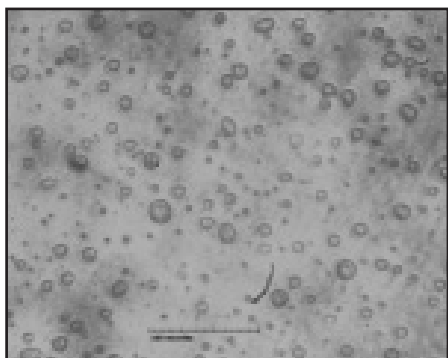
**Tableau II : Résultats incompatibles**

Médicament de référence	Médicament testé	Résultat de incompatibilité
Pantoprazole	Acyclovir	Précipitation en 4 heures
Pantoprazole	Amikacine	Précipitation importante
Pantoprazole	Amiodarone	Précipitation importante
Pantoprazole	Atropine	Incompatibilité après 4 heures
Pantoprazole	Bicarbonate de sodium	Précipitation après 1 heure
Pantoprazole	Brétylium	Précipitation importante
Pantoprazole	Caféine	Précipitation
Pantoprazole	Calcium, chlorure	Précipitation importante
Pantoprazole	Calcium, gluconate	Précipitation importante
Pantoprazole	Céfazoline	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Céfotaxime	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Céfoxitine	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Ceftazidime	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Céfuroxime	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Chlorpromazine	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Ciprofloxacine	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Clindamycine	Précipitation rouge en 1 heure
Pantoprazole	Cloxacilline	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Cyclosporine	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Dexaméthasone	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Diazépam	Précipitation immédiate rouge
Pantoprazole	Digoxine	Précipitation en 4 heures
Pantoprazole	Dimenhydrinate	Précipitation blanche
Pantoprazole	Diphenhydramine	Précipitation blanche
Pantoprazole	Dobutamine	Précipitation blanche en 1 heure
Pantoprazole	Dopamine	Précipitation blanchâtre en 1 heure
Pantoprazole	Énalapril	Précipitation en 1 heure
Pantoprazole	Épinéphrine	Précipitation importante
Pantoprazole	Gentamicine	Précipitation blanchâtre
Pantoprazole	Héparine	Précipitation en 1 heure
Pantoprazole	Hydralazine	Précipitation en 4 heures
Pantoprazole	Hydromorphone	Précipitation blanchâtre après 4 heures
Pantoprazole	Indométhacine	Précipitation en 1 heure
Pantoprazole	Insuline	Précipitation en 1 heure
Pantoprazole	Isoprotérénol	Précipitation blanchâtre
Pantoprazole	Labétalol	Précipitation blanchâtre
Pantoprazole	Lidocaine	Précipitation en 4 heures
Pantoprazole	Lorazépam	Précipitation importante
Pantoprazole	Magnésium sulfate	Précipitation blanchâtre
Pantoprazole	Mannitol	Précipitation importante
Pantoprazole	Mépidine	Précipitation jaunâtre en 15 minutes
Pantoprazole	Méropénem	Précipitation en 15 minutes
Pantoprazole	Méthylprednisolone	Précipitation en 15 minutes
Pantoprazole	Métoclopramide	Précipitation en 15 minutes
Pantoprazole	Métronidazole	Précipitation en 15 minutes
Pantoprazole	Midazolam	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Morphine	Précipitation jaunâtre
Pantoprazole	Multivitamines	Précipitation en 1 heure
Pantoprazole	Naloxone	Précipitation en 4 heures
Pantoprazole	Nitroglycérine	Précipitation importante
Pantoprazole	Nitroprussiate	Précipitation en 15 minutes
Pantoprazole	Norépinéphrine	Précipitation en 15 minutes
Pantoprazole	Ocréotide	Précipitation importante
Pantoprazole	Oxytocine	Précipitation orangée
Pantoprazole	Pancuronium	Précipitation orangée
Pantoprazole	Phénytoïne	Précipitation en 1 heure
Pantoprazole	Phéobarbital	Précipitation en 4 heures
Pantoprazole	Phosphate de potassium	Précipitation rosée
Pantoprazole	Pipéracilline + tazobactam	Précipitation en 1 heure
Pantoprazole	Prochlorpérazine	Précipitation jaunâtre
Pantoprazole	Propranolol	Précipitation
Pantoprazole	Salbutamol	Précipitation immédiate
Pantoprazole	Thiopental	Précipitation en 15 minutes
Pantoprazole	Tobramycine	Précipitation blanchâtre immédiate
Pantoprazole	Vécuronium	Précipitation rosée
Pantoprazole	Vérapamil	Précipitation blanchâtre

**Tableau III : Résultats douteux**

Médicament de référence	Médicament testé	Résultat douteux
Pantoprazole	Amphotéricine B	Opacité en 1 heure
Pantoprazole	Fentanyl 50 mcg/ml	Précipitation possible en 15 minutes
Pantoprazole	Fluconazole	Précipitation possible après 4 heures
Pantoprazole	Furosémide	Précipitation possible après 15 minutes
Pantoprazole	Hydrocortisone	Précipitation possible après 15 minutes
Pantoprazole	Oestrogènes	Précipitation possible en 1 heure
Pantoprazole	Propofol	Rien de visible
Pantoprazole	Ranitidine	Précipitation possible après 4 heures
Pantoprazole	Triméthoprime/sulfaméthoxazole	Précipitation possible après 1 heure

**Figure 1 :** Exemple de précipitation pour le mélange pantoprazole et midazolam telle que vue au microscope



## 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 compatibilité ne portant que sur un nombre limité de mélanges. Une des méthodologies employées pour un test de compatibilité s'effectue en additionnant deux médicaments dans une proportion de un pour un sans tenir compte du soluté porteur<sup>1,2,4,5,6</sup>.

En général, mais pas dans tous les cas, si deux médicaments sont compatibles à fortes concentrations, ils le seront aussi une fois dilués<sup>1</sup>. Il faut déterminer le type de compatibilité ou d'incompatibilité qui pourra être exploré. Il en existe trois principaux<sup>1,6</sup>, soit les types chimique, pharmacologique ou physique. Compte tenu des moyens dont nous disposons, seule la compatibilité physique est ici examinée.

Nous pouvons expliquer que, lors d'une 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 chimique, que le mélange des deux médicaments et la réaction en résultant ne causeront pas préjudice au patient en provo-

quant une thrombose dans le système vasculaire. Toutefois, une compatibilité physique ne nous renseigne pas sur une inactivation de l'un des constituants du mélange ou des deux. Un résultat de compatibilité physique ne pourra pas garantir une efficacité de l'un des constituants du mélange ou des deux. 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.

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 compatibilité en signifiant toutefois qu'il ne s'agit ici que de compatibilité physique et sans en garantir l'efficacité. Cette dernière information est importante à fournir au demandeur afin de dissiper toute ambiguïté<sup>1,2,4,6</sup>.

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 certains cas, tels l'amphotéricine B ou le Propofol, une perte de limpidité ou l'apparition d'une coloration était notable, mais sans aucune précipitation. De plus, certaines réactions prennent quelque temps avant de se produire, comme c'est le cas avec le fluconazole ou la ranitidine, 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. Lors d'un doute, comme 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<sup>1,2</sup>. Après vérification, les ouvrages actuellement disponibles de M. Trissel sont

complètement muets sur l'emploi du pantoprazole et d'éventuelles compatibilités. Nous n'avons pu retrouver dans la littérature qu'un résumé présenté lors d'une session d'affichage par M. Scott Walker et son équipe<sup>8</sup>. Il y a certaines concordances avec nos résultats mais aussi certaines différences notables. Par exemple, à l'inverse de M. Walker, la présente étude note une incompatibilité physique entre l'épinéphrine, la dopamine, la morphine, la nitroglycérine, le dimenhydrinate et la céfazoline avec le pantoprazole. Toutefois, il n'y a pas d'inversion contraire, c'est-à-dire que cette étude ne démontre pas d'incompatibilité entre un médicament et le pantoprazole en accord avec les données de notre étude. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences. D'abord, les temps de contact, les concentrations et les modes de mise en contact différent. De plus, les médicaments ne proviennent pas des mêmes compagnies et les excipients de chacun peuvent interférer et créer une incompatibilité. Il faut également considérer que tous nos tests sont effectués avec des solutions concentrées, alors que celles utilisées par M. Walker sont diluées<sup>8</sup>. Il est possible que les dilutions employées en clinique diminuent le risque d'incompatibilité<sup>1,2</sup>. Il serait important de refaire les tests avec les mélanges reconnus incompatibles à diverses dilutions. Par exemple, le pantoprazole dilué et donné en perfusion continue simultanément avec l'administration IV d'un soluté d'acyclovir serait peut-être compatible dans ces conditions et mériterait une investigation plus poussée.

Toutefois, ces contradictions confirment que les résultats partiels de telles études doivent être pris avec circonspection. Il faut garder en tête que des tests de compatibilité physique donnent des résultats fragmentaires. 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<sup>1,2,6</sup>.

## Conclusion

Il y a une incompatibilité physique entre le pantoprazole injectable et plusieurs autres médicaments. Pour l'acétazolamide, l'alprostadil, l'aminophylline, l'ampicilline, le chlorure de potassium, le dextrose, la pénicilline, la pipéracilline, la procainamide, la ticarcilline/acide clavulanique, la vancomycine et la zidovudine, aucun signe d'incompatibilité n'est notable. La méthodologie employée pour ces tests n'est pas sans faille, mais elle permet une administration sécuritaire pour les patients, sans toutefois garantir l'efficacité de la médication<sup>1,2,4,6</sup>.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour le prêt du matériel requis.

Pour toute correspondance :

Jean-Marc Forest

Département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Courriel : jm\_forest@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

Few data have been published regarding the compatibility of intravenous pantoprazole with other drugs. This paper presents pantoprazole compatibilities when mixed with a number of medications in Y-site administration. We have noted physical incompatibility of pantoprazole with many medications, such as cephalosporins and aminosides. However, certain medications are compatible with pantoprazole in Y-site administration. The few existing publications corroborate our findings

## Références

1. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 12<sup>th</sup> ed. Bethesda, Md : American Society of Health-System Pharmacists; 2003.
2. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1<sup>st</sup> ed. Lake Forest, Illinois : MultiMatrix, Inc.; 1996.
3. Brudney N, Eustace BT, Gilmour WN. Some formulations and compatibility problems with pantoprazole (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.
8. Walker AE, Fan-Lun C, Wyllie A, Lazzetta J, Law Dip S. Physical compatibility of pantoprazole with selected medications and IV fluids. CJHP 2003;56(suppl.1):S-51.