

Compatibilité des mélanges de morphine et de kétamine ou d'hydromorphone et de kétamine injectables lors de leur administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels

Élaine Pelletier, Jean-Marc Forest, Patrice Hildgen

Résumé

Objectif : Déterminer la compatibilité physique de mélanges injectables d'opiacés (morphine ou hydromorphone) avec de la kétamine lorsqu'ils sont mis en contact avec d'autres médicaments.

Méthodologie : La méthodologie employée vise à reproduire l'administration en dérivé de médicaments usuels avec des mélanges analgésiques d'opiacés et de la kétamine. Un millilitre de chacun des mélanges analgésiques est ajouté à un autre ml de médicament usuel, et un examen visuel est fait au temps zéro, puis après quinze minutes, une heure, deux heures, trois heures et quatre heures de contact des substances.

Résultats : Parmi les médicaments usuels testés, nous avons noté une incompatibilité physique des mélanges de morphine et de kétamine avec, entre autres, l'acyclovir, la cyclosporine, le diazépam et la phénytoïne. Pour sa part, le mélange d'hydromorphone et de kétamine est incompatible, entre autres, avec l'acyclovir, le diazépam, le méropénem, la naloxone, la nitroglycérine, et la phénytoïne. Plusieurs autres médicaments sont heureusement physiquement compatibles avec ces mélanges analgésiques lors d'une administration en dérivé.

Conclusion : Notre étude a permis d'obtenir des données de compatibilité physique pour l'administration en dérivé de nombreux médicaments avec des mélanges analgésiques. L'impact clinique de ces données est majeur, soit l'intégration de la kétamine dans le traitement pharmacologique des patients souffrant de mucosite et de douleur réfractaire aux opiacés seuls.

Mots clés : hydromorphone + kétamine, morphine + kétamine, compatibilité, injectable, précipitation, ACP, mucosite, analgésie

Introduction

La kétamine est un anesthésique non barbiturique et un analgésique qui exerce son action par le blocage des récepteurs N-méthyl-D-aspartate pour le glutamate (NMDA). Elle présente des effets coanalgsésiques lorsqu'elle est associée à un opiacé et constitue donc une option thérapeutique intéressante pour les patients souffrant de douleurs importantes et ne répondant pas de façon satis-

faisante ou présentant des effets secondaires aux opiacés seuls^{1,2}. L'efficacité coanalgsésique de la kétamine administrée à doses subanesthésiques a été évaluée, entre autres, dans le soulagement de la douleur postopératoire³⁻⁵ et de celle due au cancer^{6,8}. Nous avons entrepris d'utiliser des combinaisons d'opiacés et de la kétamine pour les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse, qui présentent une douleur aiguë grave réfractaire causée par une mucosite secondaire à la chimiothérapie. En raison des accès veineux limités et du nombre important de médicaments intraveineux à administrer à ces patients, la combinaison de kétamine à l'analgésie contrôlée par le patient (ACP), contenant un opiacé (morphine ou hydromorphone), s'est également révélée avantageuse. Le mélange analgésique opiacé + kétamine est donc administré par un accès veineux, et plusieurs autres médicaments usuels (antibiotiques, antiémétiques, etc.) sont administrés en dérivé dans cet accès veineux. D'autres accès veineux disponibles de ces patients sont souvent utilisés pour des perfusions continues de solutés d'hydratation, ou d'alimentation parentérale, et ne sont donc pas disponibles pour l'analgésie. Notons que des recherches antérieures ont établi la stabilité sur le long terme des mélanges d'opiacés avec la kétamine, prémisses essentielles à la préparation des mélanges pour les ACP des patients visés^{9,10}.

Le but était donc de déterminer la compatibilité physique de ces mélanges analgésiques avec les autres médicaments usuels pouvant être administrés en dérivé, pour lesquels très peu de données sont disponibles¹¹⁻¹³. Cet article décrit la méthodologie et les résultats obtenus.

Méthodologie

Les tests de compatibilité ont été effectués, d'une part, dans le cadre des laboratoires de physico-chimie de première année au baccalauréat de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, et d'autre part, dans le cadre

Élaine Pelletier, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à la Clinique de la douleur du CHU Sainte-Justine

Jean-Marc Forest, D.P.H., M.Sc., est pharmacien au secteur Fabrication du CHU Sainte-Justine

Patrice Hildgen, D.Pharm., Ph.D., est professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

des activités des secteurs Fabrication et Équipe de la douleur du Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine. Les mélanges analgésiques (opiacé + kétamine) testés étaient soit la morphine + la kétamine injectables à faibles concentrations (1 mg/ml de morphine et 1 mg/ml de kétamine) ou à fortes concentrations (10 mg/ml et 10 mg/ml respectivement). Pour le mélange hydromorphone + kétamine, les faibles concentrations étaient de 0,2 mg/ml d'hydromorphone et 1 mg/ml de kétamine et les fortes concentrations s'élevaient à 2 mg/ml d'hydromorphone et à 10 mg/ml de kétamine. Les mélanges analgésiques étaient préparés de façon extemporanée le matin même ou la veille.

Pour effectuer les tests, un millilitre d'un mélange analgésique (opiacé + kétamine) est ajouté à un millilitre d'un médicament usuel, pur, non redilué ou ayant subi la dilution primaire seulement (par exemple : dans le cas des poudres lyophilisées). Une lecture visuelle est faite aux temps zéro, après quinze minutes, une heure, deux heures, trois heures et finalement quatre heures. Il a déjà été reconnu que la période de contact la plus longue possible entre

deux médicaments en tubulure lors d'administration en dérivé est d'environ trois heures pour les prématurés, qui sont les patients recevant des médicaments intraveineux au plus faible débit possible¹². Par mesure de précaution, un temps d'observation de quatre heures est retenu¹⁴. Les tests sont faits sous éclairage normal, à température ambiante et en duplicata^{11,12,15-17}, à deux moments différents et par des observateurs différents. Une loupe grossissant trois fois la vision normale est disponible en cas de doute. Si le 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 hémacimètre¹⁷. Des variantes de la méthodologie employée dans cette étude ont déjà été publiées auparavant^{11,12,15-17}, de même que quelques autres travaux exécutés selon la même méthodologie^{13,18,19}.

Résultats

Les résultats sont présentés globalement dans le tableau I. Trois catégories de données y sont énumérées soit « C » pour les résultats compatibles, « I » pour les résultats incompatibles évidents et « ? » pour les résultats douteux,

Tableau I : *Compatibilité physique des mélanges analgésiques morphine + kétamine et hydromorphone + kétamine avec d'autres médicaments usuels*

Médicament testé	Concentration	Compagnie	Morphine + kétamine diluées ^a	Morphine + kétamine concentrée ^b	Hydromorphone + kétamine diluées ^c	Hydromorphone + kétamine concentrée ^d
Acide valproïque	100 mg/ml	Abbott	C	C	C	
Acétylzolamide	100 mg/ml					I
Acyclovir	50 mg/ml	PPC	?	I	I	I
Albumine	25 %	Héma-Québec	?		I	
Amikacine	250 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Aminophylline	50 mg/ml					I
Amiodarone	50 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Amphotéricine	5 mg/ml	Squibb	?		C	
Ampicilline	250 mg/ml	Novopharm	C	C	?	?
Azithromycine	100 mg/ml	Pfizer	C	I	C	
Bicarbonate de sodium	1 mmol/ml	Abbott	C	I	C	I
Brétyllium	50 mg/ml					C
Caféine	10 mg/ml	Sabex				C
Calcium (gluconate)	0,23 mmol/ml	PPC	C	C	C	C
Calcium (chlorure)	1,4 mEq/ml	Astra	C	C	C	C
Caspofungin	5 mg/ml	Merck	C	C	C	
Céfazoline	100 mg/ml	Novopharm	C	C	C	C
Céfotaxime	100 mg/ml	Aventis	C	C	C	
Céfoxitine	100 mg/ml	Novopharm	C	I	C	
Ceftazidime	100 mg/ml	Glaxosmithklein	C	C	C	
Céfuroxime	100 mg/ml	Glaxosmithklein	C	I	?	C
Ceftriaxone	100 mg/ml	Roche	C	C	C	
Chlorpromazine	25 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Clindamycine	150 mg/ml	Pharmacia	C	C	?	C
Ciprofloxacine	2 mg/ml	Bayer	C	C	C	C
Cloxacilline	100 mg/ml	Novopharm	C	C	C	C
Cyclosporine	50 mg/ml	Novartis	I	I	?	
Dexaméthasone	10 mg/ml	Sabex	C	C	C	
Dextrose	10 %	Baxter	C		C	C

Tableau I : Compatibilité physique des mélanges analgésiques morphine + kétamine et hydromorphone + kétamine avec d'autres médicaments usuels (suite)

Médicament testé	Concentration	Compagnie	Morphine + kétamine diluées ^a	Morphine + kétamine concentrées ^b	Hydromorphone + kétamine diluées ^c	Hydromorphone + kétamine concentrées ^d
Dextrose	5%	Baxter	C		C	C
Digoxine	0,05 mg/ml		C		C	C
Diazépam	5 mg/ml	Sabex	I	I	I	I
Diménhydrinate	50 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Diphénhydramine	50 mg/ml	Sabex	C	C	?	
Dobutamine	12,5 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Dopamine	40 mg/ml	Bristol-Myers	C	C	C	C
Dropéridol	2,5 mg/ml					C
Erythromycine	50 mg/ml	Abbott	?	?	C	C
Fentanyl	50 mcg/ml	Sabex	C	C	C	C
Fluconazole	2 mg/ml	Sabex	C	I	C	
Furosémide	10 mg/ml	Sabex	?	I	C	I
Gentamicine	40 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Héparine	25 000 U.I./ml	Leo	C	C	C	C
Hydrocortisone	125 mg/ml	Pharmacia	C	I	?	C
Indométacine	0,5 mg/ml					I
Insuline (Humulin R)	100 U.I./ml	Lilly	C	I	?	I
Isoprotérénol	0,2 mg/ml					C
Labétalol	5 mg/ml					C
Kétamine	50 mg/ml	Sabex				C
Lorazépam	4 mg/ml	Sabex	?	C	?	
Magnésium (sulfate)	500 mg/ml	Sabex	C	C	?	C
Méropénem	50 mg/ml	Astra Zéneca	C		I	
Méthylprednisolone	62,5 mg/ml	Novopharm	?		?	
Métoclopramide	5 mg/ml	Sabex	C	C	C	
Métronidazole	5 mg/ml	Baxter	C	C	C	
Midazolam	5 mg/ml	Sabex	C	C	?	C
Milrinone	1 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Multivitamines	Complexe	Sabex				C
Naloxone	0,4 mg/ml		C		I	
Nitroglycérine	5 mg/ml	Sabex	I	I	I	?
Nitroprussiate	10 mg/ml	Mayne	C	C	C	
Norépinéphrine	1 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Octréotide	500 mcg/ml	Novartis	C	C	C	C
Ocytocine	10 U.I./ml	Abbott	C	C	C	
Pancuronium	2 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Pantoprazole	4 mg/ml	Altena	?	I	?	
Pénicilline	100 000 U.I./ml	Bioniche	C	C	?	C
Phénytoïne	50 mg/ml	Sabex	I	I	I	I
Pipéracilline	200 mg/ml	Mayne	C	C	C	
Pipéracilline/tazobactam	200 mg/ml	Wyeth Ayerst	C	C	?	
Potassium (chlorure)	2 mmol/ml	Abbott	C	C	C	
Potassium (phosphate)	4 mmol/ml	Sabex	C	C	?	C
Prométhazine	25 mg/ml	Sabex	?	C	?	C
Propranolol	1 mg/ml					C
Ranitidine	25 mg/ml	Glaxosmithklein	C	C	?	C
Rocuronium	10 mg/ml	Organon	C	C	C	
Salbutamol	1 mg/ml	Glaxosmithklein	C	C	C	C
Ticarcilline/ acide clavulanique	200 mg/ml	Glaxo	C	C	C	
Tobramycine	40 mg/ml	Sabex	C	C	C	C
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	16 mg/ml + 80 mg/ml	Glaxo	C	I	?	
Vancomycine	50 mg/ml	Abbott	C	I	C	
Vécuronium	1 mg/ml					C

a) Morphine + kétamine diluées = morphine 1 mg/ml + kétamine 1 mg/ml dans NaCl 0,9 % (Sabex/Sandoz/Baxter)

b) Morphine + kétamine concentrées = morphine 10 mg/ml + kétamine 10 mg/ml dans NaCl 0,9 % (Sabex/Sandoz/Baxter)

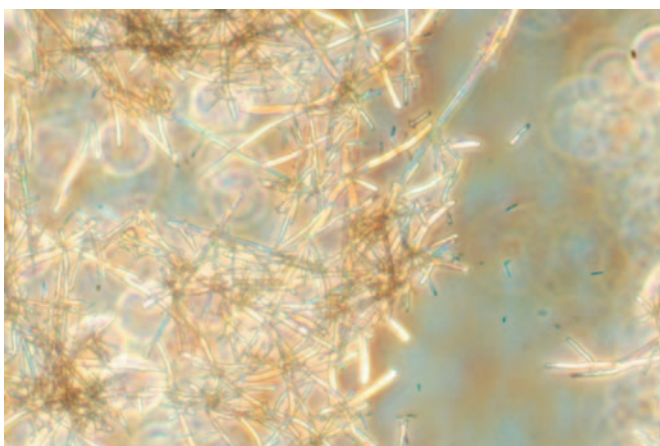
c) Hydromorphone + kétamine diluées = hydromorphone 0,2 mg/ml + kétamine 1 mg/ml dans NaCl 0,9 % (Sabex/Sabex/Baxter)

d) Hydromorphone + kétamine concentrée = hydromorphone 2 mg/ml + kétamine 10 mg/ml dans NaCl 0,9 % (Sabex/Sabex/Baxter).

pour lesquels il n'y a pas eu de précipitation instantanée ou franche, mais qui ne nous ont pas apparu totalement limpides à un moment ou un autre de la période d'observation et pour lesquels il faudrait des tests plus poussés et relevant d'une technologie plus complexe. De plus, la figure 1 présente un exemple de précipitation telle qu'elle se présentait au microscope et où les particules sont nettement visibles. Pour ce faire, nous avons choisi l'incompatibilité entre l'hydromorphe 2 mg/ml + la kétamine 10 mg/ml et la phénytoïne 50 mg/ml. Cette dernière est réputée pour avoir de nombreuses interactions avec les autres médicaments et de nombreuses précipitations quand elle est en contact avec eux^{4,5}, ce qui en fait un exemple tout désigné pour illustrer les risques inhérents à son utilisation sans vérification préalable de ses compatibilités.

Figure 1

Exemple de précipitation tel qu'on le voit au microscope pour le mélange hydromorphe 2 mg/ml + kétamine 10 mg/ml et phénytoïne 50 mg/ml. Microphotographie prise avec un Nikon D50S au grossissement 40X2,5 sur microscope Axiovert Olympus.



Discussion

L'administration de médicaments intraveineux en dérivé est une méthode très utilisée en milieu hospitalier. C'est d'ailleurs la principale façon d'administrer les médicaments. Malheureusement, les données sur les compatibilités entre médicaments intraveineux sont souvent inexistantes ou partielles. Une des méthodologies employées pour déterminer cette compatibilité est de mettre en présence deux médicaments en proportions égales sans tenir compte du soluté porteur et d'observer l'apparition de trouble ou de précipité^{11,12,15-17}. La présence d'un précipité, la grosseur et le nombre des particules indiquent l'importance de l'incompatibilité. Un mélange qui demeure limpide est alors réputé comme étant compatible. En général, mais pas dans tous les cas, si deux médicaments sont compatibles à fortes concentrations, ils le seront aussi une fois dilués¹¹. Il est plus rare que la dilution d'une solution de médicament entraîne sa précipitation. Cela ne se produit que dans les cas où certaines conditions physico-chimiques varient, comme un changement de force ioni-

que conduisant à un effet de sel, ou comme dans le cas de la phénytoïne, la dilution d'un co-solvant. Ces phénomènes physico-chimiques sont par ailleurs prévisibles théoriquement, comme c'est le cas avec l'amiodarone. Dans notre étude, nous avons délibérément choisi de tester des mélanges analgésiques à faibles et à fortes concentrations afin de pouvoir considérer l'écart complet des concentrations possiblement utilisées en clinique.

Il existe trois grands types d'incompatibilités : soit physique, chimique, ou pharmacodynamique^{11,12,14-17}. Avec les moyens utilisés dans cette étude, seule la compatibilité physique visuelle est examinée, c'est-à-dire celle observable, directement ou en utilisant certains appareils optiques simples. Ce type d'information est très utile dans plusieurs situations problématiques d'administration intraveineuse, comme lorsque le nombre d'accès veineux est limité, ce qui impose des contacts entre les nombreux médicaments usuels essentiels au patient avec arsenal thérapeutique chargé. Il permet de procéder à l'administration des médicaments en dérivé. Par contre, il est important de garder présent à l'esprit le fait qu'une compatibilité physique visuelle apparente ne nous renseigne pas sur une réaction chimique de l'un ou de plusieurs des constituants du mélange. Un résultat de compatibilité physique visuelle n'est pas non plus un facteur prédictif de la compatibilité pharmacodynamique, laquelle doit être évaluée cliniquement.

Pour les résultats de compatibilités (« C ») du tableau I, les solutions mélangées au départ étaient limpides et le sont restées tout au long du processus de vérification, qui a duré quatre heures. Nous pourrions dorénavant utiliser ces résultats pour nos recommandations de compatibilité en indiquant toutefois qu'il ne s'agit ici que de compatibilité physique, qui ne garantit pas l'efficacité. Cette nuance est importante afin de dissiper toute ambiguïté^{11,12,14-17}.

Pour les mélanges observés comme étant incompatibles (« I »), un phénomène se produit et des précipitations apparaissent. Il n'est pas possible de recommander d'administrer en dérivé de tels mélanges en toute sécurité.

En terminant, les résultats douteux (« ? ») du tableau I sont ceux pour lesquels les moyens techniques utilisés ne permettent pas d'obtenir de réponses probantes. Par souci de sécurité, il faut donc considérer ces mélanges incompatibles. En cas de doute, tout comme lorsque aucune donnée n'est disponible, il vaut mieux s'abstenir de procéder à de telles administrations.

L'étude a été réalisée sans consulter au préalable les données des deux ouvrages de références très populaires, publiés sous l'égide de M. Lawrence A. Trissel^{11,12}. Après vérification, *Handbook on injectable Drugs*¹¹ ne mentionne aucun mélange de type hydromorphe + kétamine ou morphine + kétamine avec d'autres médicaments. On n'y trouve que des données sur l'hydromorphe seule et la morphine seule. Dans un tel contexte, il est certain qu'un mélange d'hydromorphe seule ou de morphine seule avec un autre médicament, qui s'est révélé incompatible, le sera probablement encore après l'ajout de kétamine. Par contre, nous ne pouvons pas extrapoler qu'un mélange

compatible d'hydromorphone seule ou de morphine seule sans kétamine, compatible avec un médicament, le sera aussi après l'ajout de kétamine. Pour ce qui est du *Trissel's Tables of Physical Compatibility*¹², il est absolument muet sur la kétamine et encore plus sur le mélange hydromorphone + kétamine ou morphine + kétamine. La détermination des compatibilités physiques de ces mélanges analgésiques par notre étude vient donc combler en partie une absence évidente de données.

Il faut garder à l'esprit le fait que ces tests de compatibilité donnent des résultats fragmentaires. Idéalement, le recours à des observations physiques **ET** à des tests chimiques serait optimal, mais les ressources tant matérielles qu'humaines requises pour la réalisation de l'identification chimique en milieu hospitalier sont limitées^{11,12,17}. Toutefois, la méthodologie utilisée respecte largement celle habituellement admise dans la littérature scientifique pour ce genre de tests^{11-13, 15-19}. Dans un monde parfait, la caractérisation chimique et la concentration maintenue après le temps de contact seraient établies. De plus, bien que certaines de ces données soient compilées dans la littérature médicale, elles ne tiennent pas toujours compte du fabricant et des excipients en cause, de même que de l'osmolarité ou de la force ionique de la solution. Ce sont là des facteurs pouvant faire varier les résultats d'un test à l'autre pour des produits pourtant identiques en ce qui concerne leur principe actif.

Conclusion

La problématique relative au manque de données sur les compatibilités des médicaments est récurrente dans de nombreuses situations cliniques requérant des contacts entre divers médicaments. Le pharmacien hospitalier fait face quotidiennement à ce type de questionnements. Les impacts cliniques du manque de données sont importants et peuvent inclure la recommandation d'installer un accès veineux supplémentaire, de modifier les régimes posologiques ou de s'abstenir d'administrer certains médicaments. Les ressources nécessaires pour obtenir des données fiables sont imposantes et difficiles à réunir.

Le point de départ de notre démarche et de l'étude présentée ici était basé sur les besoins cliniques de patients souffrants et le manque de données sur les compatibilités pour tenter d'améliorer le soulagement de la douleur. Nous avons déterminé que de nombreux médicaments sont physiquement compatibles (« C ») avec les mélanges d'hydromorphone + kétamine ou de morphine + kétamine injectables et qu'ils peuvent être administrés en dérivé. L'obtention de ces résultats aura donc permis de contribuer à un meilleur traitement pharmacologique et de maintenir une certaine sécurité quant aux mélanges effectués par le personnel soignant. Par ailleurs, nous avons observé qu'il y avait une incompatibilité franche entre ces mélanges analgésiques et certains des médicaments usuels testés (« I ») et que pour d'autres, il ne nous a pas été possible de déterminer avec certitude leur compatibilité

(« ? »). Nous recommandons de considérer ces deux derniers types de mélanges comme incompatibles et de ne pas les administrer^{11,12,14-17}.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les classes des étudiants de première année en pharmacie des hivers 2004 et 2006 de l'Université de Montréal pour leur précieuse collaboration dans le cadre des laboratoires de pharmacie physico-chimique, PHM-1232. Leur contribution a permis d'obtenir des résultats concrets et utiles. Un merci spécial à l'étudiante Marie-Ève Larocque pour sa contribution dans le parachèvement des tests.

Pour toute correspondance :

Patrice Hildgen

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

CP 6128 Succursale Centre Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Téléphone : 514 343-6448

Télécopieur : 514 343-2102

Courriel : patrice.hildgen@umontreal.ca

Références

1. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioed-NMDA antagonist therapies. What advantages do they offer for the control of pain syndromes? *Drugs* 1998;55:1-4.
2. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95.
3. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose Ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-25.
4. Javery Do KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:212-5.
5. Adrinenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VLH, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding Ketamine. *Br J Anesth* 1999;83:393-6.
6. Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat Med* 1996;10:225-30.
7. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as Adjuvant to Opioids for Cancer Pain. A Qualitative Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:867-75.
8. Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZM. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. *J Pain* 2007;8:515-21.
9. Roy JJ, Hildgen P. Stability of morphine-ketamine mixtures in 0,9 % sodium chloride injection packaged in syringes, plastic bags and Medication Cassettes™ reservoirs. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2000;4:225-8.
10. Sabex Inc. Produits pharmaceutiques, affaires réglementaires. Étude de compatibilité. Hydromorphone HP-10 et kétamine injection dans une solution de NaCl 0,9 % en seringues et en sacs de PVC. Janvier 2000. Montréal, Qc.
11. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 13th ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2004.1645 p.
12. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1st ed. Lake Forest, Illinois : MultiMatrix, Inc ; 1996. 590 p.
13. Pelletier E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2006;39:71-5.
14. United States Pharmacopoeia XXVIII-National Formulary 23. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2005, 3187p.
15. 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.
16. Chiu MF, Schwartz ML. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:64-5.
17. Thuy DNB. Méthode pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux. *Pharmactuel* 1997;30:7-13.
18. Ferreira E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:17-20.
19. Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:193-6.