

Compatibilité physique par évaluation visuelle du salbutamol injectable lors de son administration en Y

Marie-Ève Legris, Marie-Ève Valiquette, Annie Lavoie, Jean-Marc Forest, Grégoire Leclair

Résumé

Objectifs : La compatibilité physique du salbutamol injectable administré en Y avec plusieurs médicaments injectables fréquemment utilisés aux soins intensifs a été évaluée afin de guider les pharmaciens dans leurs recommandations.

Méthodologie : Le médicament de référence est mélangé avec chacun des 65 médicaments testés, puis une évaluation visuelle de la stabilité physique est faite après 0 min, 15 min, 1 h et 4 h. Aucune dilution n'est faite dans le but de simuler les pires conditions d'administration, soit les plus grandes concentrations possibles.

Résultats : Aucune incompatibilité physique n'a été observée pour 39 des médicaments testés. Une incompatibilité physique a été observée pour les 26 autres médicaments, soit 40 % de tous les médicaments testés.

Conclusion : Les cas d'incompatibilités physiques grossières entre le salbutamol et les médicaments fréquemment utilisés aux soins intensifs ont été identifiés. L'administration en Y de ces médicaments devra être évitée en clinique.

Mots-clés : Compatibilité, stabilité, salbutamol injectable, administration en Y, soins intensifs.

Introduction

Le salbutamol injectable est un agoniste des récepteurs beta-2 adrénergiques. Il est utilisé dans le traitement du bronchospasme grave associé à des exacerbations aiguës de bronchite chronique et d'asthme bronchique ainsi que dans le traitement de l'état de mal asthmatique¹. Le salbutamol intraveineux, dont la supériorité en comparaison avec le salbutamol en inhalation n'a pas été démontrée¹, est utilisé lorsque le bronchospasme persiste malgré une nébulisation continue de salbutamol et l'administration de corticostéroïdes intraveineux. Dans ce contexte, l'oxygénation du patient est souvent compromise. La forme injectable de ce médicament est donc surtout employée dans les unités de soins intensifs où le potentiel d'incompatibilité est élevé, puisque les patients y reçoivent de multiples médicaments intraveineux dans un accès veineux souvent limité. Dans la littérature médicale, les données portant sur

la compatibilité en Y du salbutamol injectable avec divers médicaments sont limitées²⁻³.

L'administration de médicaments en Y est la méthode la plus utilisée en milieu hospitalier. Toutefois, les données de compatibilité entre les médicaments intraveineux ne sont pas toujours disponibles et portent sur un nombre limité de mélanges. La méthode la plus courante pour tester les compatibilités consiste à additionner deux médicaments dans une proportion de un pour un sans tenir compte du soluté porteur²⁻¹⁰. Sauf dans de très rares exceptions, deux médicaments physiquement compatibles à fortes concentrations le seront aussi une fois dilués². Il existe trois principaux types d'incompatibilité²⁻⁴.

1) L'incompatibilité thérapeutique ou pharmacologique consiste en une interaction entre les constituants d'une préparation pouvant entraîner des effets synergiques, antagonistes ou toxiques. Cette incompatibilité peut donc affecter l'innocuité et l'efficacité. Il faut assurer un suivi adéquat des patients pour être en mesure de déceler ce type d'incompatibilité.

2) L'incompatibilité chimique peut ne produire aucun changement visible dans la préparation mais complètement inactiver un ou les deux médicaments en présence, voire générer une substance potentiellement nocive. Ce type d'incompatibilité est plus difficile à détecter et requiert des méthodes analytiques appropriées, telle la chromatographie liquide de haute performance.

3) L'incompatibilité physique ou visuelle peut se traduire par la formation de précipité, de turbidité, de gaz,

Marie-Ève Legris, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Charles LeMoyné; au moment de la rédaction de l'article, elle était étudiante en 3e année du baccalauréat en pharmacie à l'Université de Montréal

Marie-Ève Valiquette, B.Pharm., est pharmacienne communautaire dans la région de Laval; au moment de la rédaction de l'article elle était étudiante en 4e année du baccalauréat en pharmacie à l'Université de Montréal

Annie Lavoie, B.Pharm., M.Sc., est professeure adjointe de clinique à l'Université de Montréal et pharmacienne au CHU Sainte-Justine

Jean-Marc Forest, B.Pharm., DPH, M.Sc., est pharmacien au CHU Sainte-Justine

Grégoire Leclair, B.Pharm., Ph.D., est membre du Groupe de recherche universitaire sur le médicament et professeur adjoint de technologie pharmaceutique à l'Université de Montréal

d'opacité, de cristaux, par un changement de coloration ou de viscosité ou encore simplement par une immiscibilité. Toutefois, une compatibilité physique ne nous renseigne pas sur la dégradation chimique de l'un ou des deux constituants, et l'efficacité clinique ne pourra être garantie. Cependant, ce type d'information demeure très utile dans les situations problématiques d'administration intraveineuse afin d'éviter une éventuelle précipitation, la perte du cathéter ou alors une thrombose veineuse.

Selon un article comparant les différentes méthodes pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux, l'observation visuelle et l'observation au microscope démontrent des taux similaires de concordance avec la littérature médicale (93 %), le plus haut taux parmi les méthodes testées⁴.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la compatibilité physique du salbutamol administré en Y avec plusieurs médicaments fréquemment utilisés aux soins intensifs afin de guider les pharmaciens dans leurs recommandations. Compte tenu des moyens dont nous disposons pour cette étude, seule la compatibilité physique a été examinée. Ainsi, les incompatibilités chimiques ne menant pas à un phénomène physique visible ne peuvent pas être détectées visuellement. Il est à noter aussi que l'évaluation des aspects microbiologiques ne faisait pas partie des objectifs de cette étude.

Méthodologie

Le médicament de référence testé est le sulfate de salbutamol pour injection, de la compagnie GlaxoSmithKline Inc. Les autres médicaments testés proviennent de la liste des médicaments les plus utilisés aux soins intensifs du CHU Sainte-Justine. Pour simuler l'administration de médicaments en Y, 1 mL du médicament de référence est mélangé avec 1 mL de chacun des médicaments testés dans des éprouvettes de polycarbonate fermées avec une pellicule Parafilm M^{MD}. Une lecture visuelle est effectuée aux temps zéro, 15 min, 1 h et 4 h. Un temps d'observation de 4 h est considéré significatif étant donné que la plus longue période de contact possible entre deux médicaments en tubulure administrés en Y est d'environ trois heures chez les prématurés, qui sont les patients recevant des médicaments intraveineux au plus faible débit possible³. L'observation d'un même tube est faite consécutivement par deux personnes parmi les auteurs, sous éclairage normal et à la température de la pièce. Une loupe grossissant trois fois la vision normale et un fond noir et blanc sont disponibles au besoin. Les diluants utilisés (eau stérile, dextrose 5 % ou NaCl 0,9 %) pour la dilution primaire des médicaments à reconstituer sont choisis en fonction des recommandations du fabricant. Le volume de diluant primaire employé est adapté à la pédiatrie de façon à donner des doses facilement mesurables. Par exemple, une concentration finale de 100 mg/mL plutôt que 95 mg/mL sera préférée. Aucune autre dilution n'est

faite dans le but, répétons-le, de simuler les pires conditions de concentration. Une première série de lectures est effectuée en ajoutant le médicament de référence à chacun des médicaments à tester, puis le duplicata est réalisé en inversant l'ordre d'addition. Des variantes de la méthodologie employée ici ont déjà été publiées auparavant²⁻¹⁰. Chaque fois qu'il y avait discordance ou incertitude entre les deux observateurs, le test est a été repris par trois autres observateurs différents. Tout changement physique observé, tel que changement de couleur, turbidité, précipitation ou apparition de microparticules, est considéré comme une incompatibilité physique.

Résultats

Les résultats des différents tests sont présentés dans deux tableaux : le tableau I fournit la liste des médicaments qui n'ont pas montré d'incompatibilité physique, et le tableau II énumère les incompatibilités observées. Au tableau II figure un bref commentaire des phénomènes observés, donné à titre indicatif.

Pour la plupart des médicaments testés, la compatibilité ou l'incompatibilité physique était évidente. Par contre, certains mélanges ont dû subir des tests supplémentaires pour confirmer le résultat. C'est le cas notamment des médicaments suivants qui ont produit un très léger précipité : Céfotaxime, tobramycine, prométhazine, pancuronium et méthylprednisolone. Les tests ont été refaits pour confirmer que le halo observé n'était pas causé par un contaminant externe. Tous ces mélanges ont été faits une seconde fois, et les incompatibilités ont été confirmées par un second observateur. Toutefois, il faut noter que ces incompatibilités potentielles n'ont pas pu être reproduites une troisième fois après avoir été analysées par deux autres observateurs. En bref, ces incompatibilités ont été remarquées par trois observateurs sur cinq. Dans le doute, les chercheurs ont déclaré ces médicaments incompatibles.

De façon similaire, le mélange salbutamol et clindamycine produit une solution qui est initialement trouble et visqueuse, mais qui redevient fluide et translucide lorsqu'elle est bien mélangée. Ce test a été répété deux autres fois et confirmé par cinq observateurs. Ce mélange a été classé compatible.

Du point de vue qualitatif, un dégagement de chaleur a aussi été noté en plus de l'incompatibilité rapportée pour les mélanges de salbutamol avec la clindamycine, la cyclosporine, le lorazépam et le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Discussion

Le salbutamol est une amine secondaire. Sa solubilité dépend donc du pH, et il est plus soluble en milieu acide. La formulation de GlaxoSmithKline Inc. utilise le sulfate de salbutamol, et le pH est ajusté à 3,5¹¹. Dans certains cas (clindamycine, cyclosporine, lorazépam et triméthoprim-sulfaméthoxazole), un dégagement de chaleur a été

Tableau I : Médicaments ne montrant pas d'incompatibilité physique avec le salbutamol injectable 1 mg/mL (GlaxoSmithKline inc. lots B350, B891, E786 et E361)

Médicament testé	Fabricant	Lots
Amiodarone 50 mg/ml	Sabex	403479
Calcium (chlorure) 1,4 mEq/ml	Astra Zeneca	41-284-DK
Calcium (gluconate) 100 mg/ml	Fab	403866
Céfazoline 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	360204
Céfoxitine 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	568034
Ceftriaxone 100 mg/ml dans eau stérile	Roche	B31517
Céfuroxime 100 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	606382
Chlorpromazine 25 mg/ml	Sabex	137181
Ciprofloxacine 400 mg/200ml	Bayer	2500N3X
*Clindamycine 150 mg/ml	Pharmacia up	138835, 158421
Cloxacilline 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	150743
Dexaméthasone 4 mg/ml	Sabex	143280
Dimenhydrinate 50 mg/ml	Sabex	142404
Diphenhydramine 50 mg/ml	Sabex	142816
Dobutamine 12,5 mg/ml	Sabex	142113
Dopamine 40 mg/ml	Bristol-Myers	P210393
Érythromycine 50 mg/ml dans eau stérile	Abbott	41-344-TB-22
Fentanyl 50 mcg/ml	Sabex	143133
Fluconazole 2 mg/ml	Sabex	958717
Furosémide 10 mg/ml	Sabex	140411
Gentamicine 40 mg/ml	Sabex	139980
Héparine 1000 UI/ml	Leo pharma	404449
Hydrocortisone 125 mg/ml dans eau stérile	Pharmacia up	2981107
Hydromorphone 10 mg/ml	Sabex	143046
Magnésium (sulfate) 500 mg/ml	Sabex	142950
Méropenem 50 mg/ml dans eau stérile	Astra Zeneca	MN0069
Métoclopramide 5 mg/ml	Sabex	142538
Métronidazole 5 mg/ml	Baxter	55-207-NA
Midazolam 5 mg/ml	Sabex	142943
Milrinone 1 mg/ml	Sabex	402913
Morphine 50 mg/ml	Sabex	140684
Nitroprussiate 50 mg/5 ml D 5 %	Mayne pharma	S056551AB
Norépinéphrine 1 mg/ml	Sabex	139240
Oxytocine 10 UI/ml	Abbott	477328E
Pantoprazole 4 mg/ml dans NS	Altana	476286
Pénicilline G 0,5 million UI/ml dans eau stérile	Bioniche pha	144449
Ranitidine 25 mg/ml	Glaxo Smith Kline Inc.	143062
Rocuronium 10 mg/ml	Organon	245192
Sodium (bicarbonate) 8,4 %	Abbott	61-370-EV

*Clindamycine : ce médicament produit un trouble visqueux au mélange qui se dissipe rapidement. Ce résultat a été confirmé par trois autres observateurs indépendant. mEq : milliéquivalent; UI : unités internationales; D5% : dextrose 5%; NS : NaCl 0.9%.

**Tableau II : Résultats incompatibles avec le salbutamol injectable 1 mg/mL
(GlaxoSmithKline inc. lots B350, B891, E786 et E361)**

Médicament testé	Fabricant	Lots	Commentaires
Acyclovir 50 mg/ml	Ppc	F2008032704	précipitation
Amikacine 250 mg/ml	Sabex	142945	précipitation
Amphotéricine B 50 mg/fiole	Squibb	896146	trouble
Ampicilline 100 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	144433	micro-précipité
Azithromycine 50 mg/ml dans eau stérile	Pfizer	6091005	micro-précipité
Caspofungin 50 mg	Merck	1879U	micro-précipité
*Céfotaxime 100 mg/ml dans eau stérile	Aventis	077308, 038355, 099565	micro-précipité
Ceftazidime 100 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	101665C	précipitation immédiate
Cyclosporine 50 mg/ml	Novartis	S0023	précipitation
Diazépam 5 mg/ml	Sabex	139100	trouble
Insuline humaine (Humulin R) 100 UI/ml	Lilly	F20080323021	précipitation immédiate
Lorazépam 4 mg/ml	Sabex	143827, 156309	Séparation de phases, viscosité importante
*Méthylprednisolone 50 mg/ml dans eau stérile	Novopharm	9250307, 9920509, 9580509	micro-précipité
Nitroglycérine 5 mg/ml	Sabex	6F215	trouble
Octréotide 500 mcg/ml	Novartis	7D473	micro-précipité
*Pancuronium 2 mg/ml	Sabex	138787, 150960, 153927	micro-précipité
Phénytoïne 50 mg/ml	Sabex	142233	précipitation immédiate
Pipéracilline 200 mg/ml dans eau stérile	Mayne pharm	P301MC6	micro-précipité
Pipéracilline- Tazobactam 200 mg/ml dans eau stérile	Wyeth-Ayerst	C41510	micro-précipité
Potassium (chlorure) 2 mEq	Abbott	51-268-DK	précipitation
Potassium (phosphate) 3 mmol/ml	Sabex	138221	micro-précipité
*Prométhazine 25 mg/ml	Sabex	138471, 152498	micro-précipité
Ticarcilline-acide clavulanique 200 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	302909	micro-précipité
*Tobramycine 40 mg/ml	Sabex	139541, 141137, 157827	micro-précipité
Triméthoprim-sulfaméthoxazole 16 mg/ml- 80 mg/ml	GlaxoSmith Kline Inc.	7D941	Séparation de phases, viscosité importante
Vancomycine 50 mg/ml dans eau stérile	Glaxo Smith Kline Inc.	47-678-TB-22	micro-précipité

Précipitation : Une précipitation grossière a été observée entre 0 et 4 h.

Précipitation immédiate : Une précipitation grossière a été observée dès que les médicaments ont été mélangés.

Micro-précipité : Des particules très fines ont été observées entre 0 et 4 h.

Trouble : Le mélange est devenu trouble ou turbide entre 0 et 4 h.

** La présence d'un micro-précipité a été reconfirmée par un autre observateur lors d'une seconde préparation, mais n'a pas pu être détectée par deux autres observateurs lors d'une troisième préparation.*

mEq : milliéquivalent; UI : unités internationales; D5% : dextrose 5%; NS : NA Cl 0.9%.

observé; ceci est caractéristique d'une réaction chimique. Une des causes les plus probables pour expliquer certaines incompatibilités observées est simplement une réaction acide-base qui résulte en un pH inadéquat pour l'un des ingrédients et éventuellement l'apparition d'un précipité.

Les mélanges listés au tableau I ont produit des solutions limpides au départ et qui le sont restées tout au long de l'expérimentation. Nous pourrions dorénavant utiliser ces résultats dans nos recommandations de compatibilité en gardant cependant à l'esprit qu'une compatibilité physique ne garantit pas l'efficacité clinique des

médicaments impliqués. Cette dernière information est importante à fournir au demandeur afin de dissiper toute ambiguïté²⁻¹⁰. Il est rare toutefois de voir se produire une incompatibilité chimique significative durant l'administration en Y d'un mélange physiquement compatible⁶.

Quant aux préparations figurant au tableau II, une incompatibilité physique a été observée. Il n'est pas possible de recommander ces mélanges en toute sécurité, même si l'incompatibilité n'apparaît pas immédiatement. Pour certains (céfotaxime, tobramycine, prométhazine, pancuronium et méthylprednisolone), l'incompatibilité est incertaine et n'a pas pu être reproduite dans tous les cas. Ces médicaments ont quand même été classés comme incompatibles par mesure de précaution.

Après vérification, les *Trissel's Tables of Physical Compatibility* ne rapportent pas de résultats de compatibilité pour le salbutamol³. Le *Handbook on Injectable Drugs* ne rapporte des tests de compatibilités que pour quatre médicaments. Il rapporte une compatibilité du salbutamol avec l'hydromorphone et la morphine ainsi qu'une incompatibilité avec le dimenhydrinate et le pantoprazole². Les résultats de compatibilité avec l'hydromorphone et la morphine ont été confirmés par la présente étude. Par contre, l'incompatibilité avec le dimenhydrinate et le pantoprazole n'a pas été reconfirmée par la présente étude. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence : la durée de contact, les méthodes de mises en contact, les concentrations, les diluants et les excipients. Dans le cas du dimenhydrinate et du pantoprazole, les résultats antérieurs d'incompatibilités proviennent d'études réalisées par deux des quatre coauteurs de la présente étude⁷⁻⁸. Depuis la réalisation de cette étude antérieure, la formulation du dimenhydrinate et du pantoprazole a été légèrement modifiée, ce qui peut expliquer les différences obtenues.

Conclusion

Il y a une incompatibilité physique entre le salbutamol injectable et 40 % des médicaments testés. Pour les autres médicaments testés, aucun signe d'incompatibilité n'est notable. La méthodologie employée ne permet que de détecter les incompatibilités physiques visibles. Néanmoins, elle permet une administration plus sûre pour les patients, sans toutefois garantir l'efficacité de la médication¹⁻⁵. Les résultats de cette étude permettront de guider les pharmaciens dans leurs recommandations quant à l'administration de salbutamol injectable avec d'autres médicaments fréquemment utilisés aux soins intensifs.

Pour toute correspondance :
Grégoire Leclair
Professeur adjoint
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succ. Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7
Téléphone : 514 343-6111, poste 0361
Télécopieur : 514 343-2102
Courriel : gregoire.leclair@umontreal.ca

Déclaration des auteurs

Tous les coûts associés à la réalisation de cette étude ont été assumés par le CHU Sainte-Justine en collaboration avec la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts réel ou apparent.

Références

1. Travers AA, Jones AP, Kelly KD, Camargo CA, Barker SJ, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002988. DOI: 10.1002/14651858.CD002988.
2. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 14ième éd. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007. 1645 p.
3. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1st ed. Lake Forest, Illinois : MultiMatrix, Inc.; 1996. 589 p.
4. Thuy DNB. Méthode pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux. *Pharmactuel* 1997;30:7-13.
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. 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.
7. Ferreira E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:17-20.
8. Péré H, Chassé V, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité du pantoprazole injectable lors d'administration en Y. *Pharmactuel* 2004;37:193-6.
9. 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.
10. Pelletier E, Forest JM, Hildgen P. Compatibilité des mélanges de morphine et de kétamine ou d'hydromorphone et de kétamine injectables lors de leur administration en dérivée avec d'autres médicaments usuels. *Pharmactuel* 2007;40(suppl. 2):23-7.
11. GlaxoSmithKline Inc. Monographie du sulfate de salbutamol pour injection (VENTOLIN solution pour perfusion i.v.). Mississauga, Ontario. Octobre 2007.

Abstract

Objectives: The physical compatibility of salbutamol administered via Y site with several injectable drugs commonly used in the intensive care unit was evaluated in order to guide pharmacist recommendations.

Methods: The reference drug was mixed with each of 65 other drugs. This was followed by visual evaluation of physical stability after 0 minutes, 15 minutes, 1 hour, and 4 hours. No dilutions were made so that worst-case administration conditions were simulated, since the highest possible concentrations were used.

Results: No physical incompatibilities were observed for 39 of the tested drugs. Physical incompatibility was observed for the 26 other drugs, which were 40% of all tested drugs.

Conclusion: Cases of gross physical incompatibility between salbutamol and drugs commonly used in the intensive care units were identified. Administration of these drugs via Y site should be avoided in a clinical setting.

Key words: compatibility, stability, injectable salbutamol, Y site administration, intensive care.