

NOUVELLES MODALITÉS DE PERFUSION DES ANTI INFECTIEUX IV POUR LA VILLE ET L'HÔPITAL

Dr Fanny Moreau
Pharmacien clinique CHU de Lille



SPARADRAP

Quelle est la problématique potentielle des perfusions d'anti-infectieux ?



Quelle est la problématique
potentielle des perfusions
d'anti-infectieux ?



STABILITE

90% de la concentration en PA



FACTEURS INFLUENÇANT LA STABILITÉ

Quelles sont les types d'incompatibilités à prendre en compte lors de la perfusion d'antibiotiques/antifongiques IV ?



© SH - Association SPARADRAP

Contenant/contenu



Matériau du dispositif
médical

Contenu/contenu



Solvant de dilution
Autres médicaments

→ Garder le produit stable et conserver toutes ses propriétés

INCOMPATIBILITÉ CONTENU/CONTENU

Quels sont in fine les risques ?

Dégradation du PA

Obstruction

Formation de dérivés
toxiques

Accident thrombo-embolique
(globules lipidiques, rupture
d'émulsion)

Formation de précipités



Toujours mirer la solution à injecter :
changement de couleur, précipités?

INCOMPATIBILITÉS CONTENU/CONTENU

- Quelques interactions typiques
 - Vancomycine/Tazocilline : précipitations
 - Héparine/Aminoside : précipitation
 - Héparine/Ciprofloxacine : instabilité chimique
 - Aminosités et C3G : instabilité
 - Caspofungine et glucose : instabilité chimique
 - C3G et sels de calcium IV : précipités

Lettre aux professionnels de santé

Ceftriaxone et incompatibilités physico-chimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium – Modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit

Information destinée aux néonatalogistes, pharmaciens et pédiatres d'hôpitaux

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations importantes de pharmacovigilance et vous informer des récentes modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités injectables à base de ceftriaxone.

La ceftriaxone est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de 3e génération.

En 1996, des accidents graves chez des prématurés ou des nouveau-nés traités de façon concomitante par de la ceftriaxone en intraveineuse et du gluconate de calcium ont été notifiés en France. Ces accidents étaient liés à la formation d'un précipité cristallin dans la tubulure et/ou le parenchyme pulmonaire ou rénal. Une information avait alors été diffusée afin de compléter les précautions d'emploi existantes dans les RCP pour éviter tout risque d'incompatibilité physico-chimique.

En 2002, un cas de décès a été rapporté chez un nouveau-né à la suite de l'administration de gluconate de calcium et de ceftriaxone malgré des voies d'abord différentes et des heures d'injection différentes. La notification de ce cas a conduit à l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Les résultats de cette analyse ont confirmé que, du fait de son risque de précipitation avec les sels de calcium, **la ceftriaxone peut être à l'origine :**

- **d'accidents graves voire fatals chez le nouveau-ne et le premature,**
- **de lithiases biliaires et rénales, plus particulièrement chez le nourrisson et l'enfant.**

Les principaux facteurs de risque identifiés chez le nouveau-né résident en :

- un faible volume sanguin (80 ml/kg) favorisant les incompatibilités physico-chimiques,
- une demi-vie de la ceftriaxone trois à quatre fois plus élevée chez le nouveau-né que chez l'adulte,
- une nécessité d'apports constants de gluconate de calcium chez le prématuré.

INCOMPATIBILITÉS CONTENANT/CONTENU

- Solvant de dilution
- Concentration du médicament
- Température de perfusion : 25°C ou 37°C
- Matériau : Non transposable d'un matériau à l'autre
 - PVC
 - PE
 - PP
 - Elastomère des diffuseurs portables différents selon les marques : silicone, poly isoprène...

DISPOSITIFS DE PERFUSION

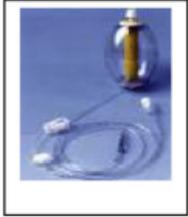
Dispositif	Principe de régulation du débit	Avantages	Inconvénients	Marges d'erreur	
Perfuseur par gravité	Gravité à partir d'un liquide placé en hauteur Débit réglé par compression de la tubulure par clamp à roulette ou régulateur rotatif	Simple d'emploi Bon marché	Pas de réglage précis Instabilité du débit	20 à 40 %	
Pousse seringue	Pression constante sur le piston de la seringue à une vitesse dépendant du débit programmé	Précision importante du débit Intérêt pour les dosages de précision, les débits faibles, les molécules nécessitant un débit très précis Alarmes de pression	Volume de dilution limité à 50 ml	3 %	
Pompe volumétrique	Débit assuré par une pompe placée entre le réservoir et l'extrémité de la tubulure	Alarmes Maintien de la veine ouverte Mode séquentiel avec bolus possible Perfusion de grands volumes possible	Attention à la stabilité du produit en cas d'utilisation du mode séquentiel car la solution n'est préparée qu'une seule fois/24h	5 %	
Diffuseur portable	Dispositif non programmable Débit continu par l'intermédiaire d'un réservoir ballon contenant la solution à administrer et constitué <ul style="list-style-type: none"> - d'une membrane élastomérique qui fournit l'énergie et - d'un régulateur de débit pré-réglé Le choix du diffuseur dépend du débit prescrit et de la durée d'administration	Pression positive en fin de perfusion (prévention du risque de thrombose du cathéter) Grands volumes possibles Permet perfusions prolongées/continues ET perfusions courtes (30 à 60 mn)	La précision du débit dépend de la viscosité de la solution et de la température	15 %	

Fig. 5. Dispositifs de perfusion disponibles.

PRINCIPALES SOURCES À CONSULTER

- Protocoles locaux validés en instance des hôpitaux
- Stabilis®
- Littérature
 - Bien analyser et connaître les paramètres importants à prendre en compte
- Handbook on injectable drugs
- Etudes de stabilités locales



Faisabilité technique ?

PVC		0.125 mg/ml	25°C	?	48		3777 D
PVC		0.125 mg/ml	37°C	?	24		3777 D
PVC		0.125 mg/ml	4°C	?	14		3777 D
PVC		0.125 mg/ml	25°C	?	72		3777 D
PVC		0.125 mg/ml	37°C	?	24		3777 D
PVC		0.125 mg/ml	4°C	?	14		3777 D
PP		5 mg/ml	2-8°C		4		1845
PP		5 mg/ml	25°C		24		1845
		25 mg/ml	25°C	?	12		4211
		25 mg/ml	4-8°C	?	24		4211
?		10 & 20 mg/ml	25°C	?	8		1333

Grille de cotation pour les "molécules classiques"

Cotation A OU A+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none">- Méthode séparative et validation "complète" de la méthode (linéarité, répétabilité, reproductibilité, capacité indicatrice de stabilité) et variabilité faible (CV<5%)- Stabilité chimique établie avec 95% de la concentration initiale et stabilité physique étudiée (aspect visuel)
Cotation B OU B+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none">- Critères identiques à A mais stabilité physique non étudiée- OU stabilité établie avec 90% de la concentration initiale avec méthode analytique validée et variabilité faible
Cotation C OU C+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none">- Stabilité établie avec 95% de la concentration initiale mais méthode séparative comportant jusqu'à 2 critères défaillants<ul style="list-style-type: none">- Capacité indicatrice de stabilité insuffisamment évaluée- Variabilité des résultats (CV > 5%)- Répétabilité et/ou reproductibilité non précisée(s) ou supérieure(s) aux bornes fixées ¹- Expression des résultats non chiffrée- Séparation des produits de dégradation et de l'étalon interne insuffisamment évaluée- OU choix non justifié d'une méthode autre que CLHP et stabilité établie avec 95% de la concentration initiale



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 242–268

Recommandation/Recommandations

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God[◇]

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier

P. Longuet^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Batista^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g,
D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF)

^a *Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier V. Dupouy, Argenteuil, France*

^b *Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Robert-Ballanger, Aulnay-sous-Bois, France*

^c *Service de pharmacie, hôpital de Melun, Melun, France*

^d *Service de pharmacie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France*

^e *Service de réanimation thoracique, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France*

^f *Service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France*

^g *Service de pharmacie, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart, France*

^h *Unité de contrôle de l'infection, institut Curie, Paris, France*

ⁱ *Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital de Melun, Melun, France*

Received 20 November 2015; accepted 29 January 2016

Available online 21 April 2016

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<p>Groupe de Travail (SGRVI, pharmacie, infectiologue)</p>	<p>NOM : Dr. GALPERINE Tatiana Fonction : Infectiologue Visa : Signé</p>	<p>NOM : Pr. K. Faure Fonction : Présidente de la CAI Visa : Signé</p>

MOLECULE SPECIALITE	PRESENTATION DOSAGE	POSOLOGIE ET RYTHME D'ADMINISTRATION ***	PREPARATION	DUREE	STABILITE APRES DILUTION**	PRECAUTIONS
ARTESUNATE (Malace®)	Flacon poudre 60 mg + ampoule de solvant (bicarbonate de sodium) 1 ml	2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures. max 9 doses, (7 jours) relais par voie orale possible après 3 doses IV minimum. Ce relais per os est obligatoire pour tout traitement inférieur à 9 doses	Mélanger le solvant dans le flacon contenant la poudre Mettre en place une aiguille dans la membrane obturant le flacon (évacuation du gaz produit par le mélange) Agiter jusqu'à obtention d'une solution limpide Ajouter 5 ml de G 5 % dans le flacon et agiter Concentration finale : 60mg/6ml	SAP obligatoire (3ml par minute) Pas d'IVD	extemporané	Allongement de l'espace Augmentation des transaminases Anémie Diminution réversible des réticulocytes et des leucocytes Goût amer
ACICLOVIR (zovirax®)	Flacon poudre 250mg et 500mg Existe PO	10 à 15 mg/kg/j – 3 inj/j (méningo-encéphalite, immunodéprimé : 30 à 45 mg/kg/j)	SSI ou G5% 250mg/50ml	1 heure minimum Pas d'IVD	24 heures à T° ambiante ou au réfrigérateur à l'abri de la lumière	Adaptation posologie C Néphrotoxicité Risque de nécrose tissulaire en cas d'extravasation
AMIKACINE (amikin®)	Flacon poudre 250mg, 500mg et 1g	20 à 30 mg/kg/j – 1 inj/j	SSI ou G5% Reconstituer avec 40ml dans SAP	30 minutes Pas d'IVD	24 heures à T° ambiante si SSI	Néphrotoxicité Ototoxicité Adaptation aux pics (entrouver ¹ (<2.5))
AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (augmentin®)	Flacon poudre 500mg amox/50mg clav 1g amox/200mg clav 2g amox/200mg clav Existe PO	50 à 200 mg/kg/j d'amoxicilline - 3 à 6 inj/j Max 24 g/j ² Max ac. clav 200 mg/inj et 1200 mg/j	SSI 1g/50ml minimum Pas de G5%	30 minutes IVD: pas + de 1g/20ml sur 3 minutes minimum	4 heures à T° ambiante 8 heures à 4°C	Adaptation posologie C Risque de diarrhées Risque de cristallurie à fortes doses
AMOXICILLINE (clamoxyl®)	Flacon poudre de 500mg, 1g et 2g Existe PO	50 à 200 mg/kg/j, max 24g/j 3 à 6 inj/j	SSI ou G5% 1g/20ml minimum	30 à 60 minutes IVD : pas + de 1g/20ml sur 3 à 4 minutes	1 heure dans G5% 3 heures dans SSI	Adaptation posologie C Risque de cristallurie à fortes doses

Baxter
Stabforum
STABILITY DATABASE

SEARCH SUMMARY MORE ▾

Elastomeric devices

SELECT MAIN DRUG

MEROPENEM
all
5-FLUOROURACIL
ACICLOVIR
AMIKACIN
AMPHOTERICIN B (conventional)
APOMORPHINE
AZLOCILLIN
AZTREONAM
BENZYLPENICILLIN
BEVACIZUMAB
BLEOMYCIN
BUPIVACAINE
CARBOPLATIN
CEFALOTIN
CEFAMANDOLE
CEFAZOLIN
CEFEPIME
CEFONICID
CEFOPERAZONE
CEFOTAXIME
CEFOTETAN
CEFOXITIN

SELECT 2ND DRUG

all available options selected

SELECT DILUENT

all available options selected

4 query results

SEARCH

This data is for informational purposes only and is not intended to be used for clinical decision making. It is not a substitute for the pharmacist's professional judgment. The pharmacist should consult the package insert for the drug mentioned and refer to the device instructions for use and the full disclaimer. Baxter, Folfusor, Infusor, Intermate and Stabforum are trademarks of Baxter

HELP ⓘ

Données pour chaque laboratoire commercialisant un diffuseur portable

Pas de données pour l'amoxicilline