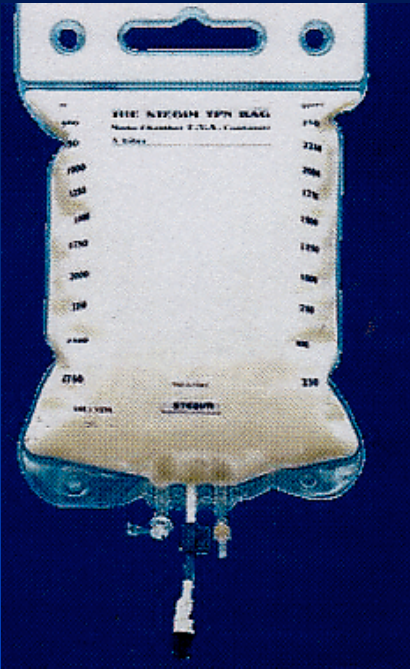


Médicaments administrés conjointement à la NP: axes de travail



Sylvie Crauste-Manciet
Université Paris Descartes
CHI Saint Germain-en-Laye

Groupe de travail- incompatibilités Pharmaciens de la SFNEP

- Xavier Arrault (FR)
- Lucie Bouchoud (CH)
- Denis Brossard (FR)
- Valérie Chedru-Legros (FR)
- Odile Corriol (FR)
- S Crauste-Manciet (FR)
- Michel Déprez (BE)
- Gilles Dollo (FR)
- Sébastien Neuville (FR)

Problématique de l'ajout de médicaments aux mélanges de NP

- Ajout de médicaments dans le mélange

- Co-administration de médicaments

RISQUES D'INSTABILITES

- Chimiques
- Physiques
- [Microbiologiques]

ESPEN practical guidelines for drug therapy in PN patients 2009



- KT multi-lumières
- Préférer l'administration I.V. intermittente avec un rinçage suffisant entre les administrations
- Analyser les risques : caractéristiques physico-chimiques (pH, pka, formulation...)
- L'utilisation de mélanges standards de NP et l'utilisation de protocoles définis d'utilisation des médicaments (concentration, solvants, débits...) pourrait permettre d'obtenir des données de référence

ESPEN practical guidelines for drug therapy in PN patients 2009

- Ne pas mélanger si:
 - ◆ Présence d'agent solubilisants pour produits lipophiles [ethanol, cremophor EL...]
 - ◆ Médicaments instables chimiquement [présentés sous forme de lyophilisat]
 - ◆ Médicaments à faible index thérapeutique (ex.cytotoxiques)
 - ◆ Demi-vie élimination courte

ESPEN practical guidelines for drug therapy in PN patients 2009

- Mélange possible si:
 - ◆ Données de la littérature et expérimentales suffisantes sur la stabilité
 - ◆ Formulation de la spécialité compatible avec le pH du mélange
 - ◆ Absence dans la formulation de composants présentant des incompatibilités avec les mélanges (comme les cations divalents)
 - ◆ Index thérapeutique élevé (ex anti H2)
 - ◆ Mélange réalisé dans des conditions aseptiques à la pharmacie en ZAC
 - ◆ Méthode d'évaluation de la stabilité simple (pH, analyse granulométrique, observation visuelle: coloration, précipitation)
 - ◆ Utilisation d'une filtration sur la ligne de perfusion

Démarche du Groupe de travail pharmaciens SFNEP

- Ajout de médicaments dans le mélange



- Co-administration de médicaments

Incompatibilités

- Physiques



Phase I

LISTE de médicaments à risque

LISTE MEDICAMENTS A RISQUE

- Aciclovir
- Amikacine
- Amiodarone (HUG)
- Amphotéricine B
- Calcium folinate
- Carboplatine
- Carmustine
- Cefazoline
- Ceftriaxone (HUG)
- Chlorméthine HCl
- Ciprofloxacine
- Co-trimoxazole
- Ciclosporine
- Cisplatine
- Cytarabine
- Dacarbazine
- Diazepam
- Dobutamine
- Docetaxel
- Dopamine chlorhydrate
- Doxorubicine HCl
- Droperidol
- Erythromycine (HUG)
- Esomeprazole (HUG)
- Etoposide
- Fluorouracile
- Furosemide
- Ganciclovir
- Gemcitabine
- Gentamicine
- Haloperidol
- Irinotecan
- Héparine calcique ou Magnésienne
- Methotrexate
- Metoclopramide
- Midazolam HCl
- Minocycline
- Mithoxantrone
- Morphine sulfate
- Nalbuphine HCl
- Netilmicine
- Omeprazole
- Ondansetron HCl
- Oxaliplatine
- Paclitaxel
- Permetrexed
- Phenobarbital sodique
- Phénytoïne (HUG)
- Prométhazine HCl
- Teicoplanine (HUG)
- Tobramycine
- Topotécan
- Vancomycine
- Vinorelbine

Novembre 2009

Démarche du Groupe de travail pharmaciens SFNEP

- Ajout de médicaments dans le mélange



- Co-administration de médicaments

Stabilité

- Physico-chimique



Phase II

LISTE des médicaments prioritaires:

Médecins de la SFNEP

Liste prioritaire

- Antibiotiques : Vancomycine, Teicoplanine, Amikacine
- Antifongiques: metronidazole, fluconazole, amphotericine B
- Inhibiteurs de sécrétion acide: Oméprazole, Ranitidine
- Antalgiques: Paracétamol; Morphiniques
- Corticoïdes: Methylprednisolone
- Cyclosporine
- Somatostatine

Démarche du Groupe de travail pharmaciens SFNEP

- Ajout de médicaments dans le mélange



- Co-administration de médicaments

Stabilité

- Physico-chimique



Phase III

Mise en œuvre des études de stabilité:

Pharmaciens de la SFNEP

Liste prioritaire et Incompatibilités

	Littérature	expérimentale	suspectée
Amikacine	mitigée		+
Teicoplanine	peu d'étude	+	
Vancomycine	favorable		+
Metronidazole	que Trissel		
Fluconazole	favorable		
Amphotericine B	défavorable	+	
Oméprazole			+
Ranitidine	favorable		
Paracetamol	pas d'étude		
Morphine sulfate	mitigée		
Methylpredisolone	favorable		
Ciclosporine	défavorable		
Sandostatine	peu d'étude		

Détermination de la méthodologie des études

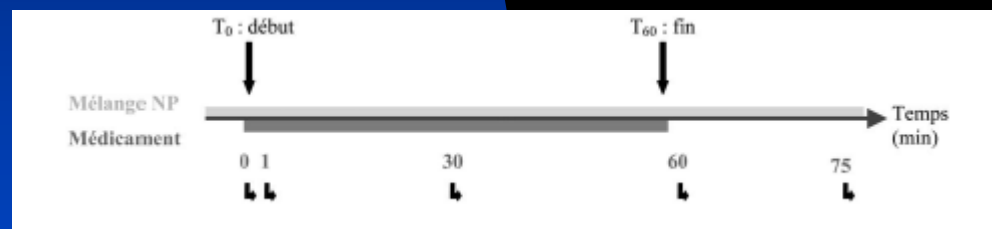
Simulation administration en Y

- Rapport de volume Nutrition Parentérale/Médicament
- Concentrations finales de principes actifs
- Choix des mélanges ternaires standards de nutrition

Détermination de la méthodologie des études

Simulation administration en Y

- Influence du rapport de volume Nutrition Parentérale /Médicament



- **Modèle statique** Simple à mettre en oeuvre
 - ◆ *Trissel et al, 1999*
- **Modèle dynamique**
 - ◆ *Husson et al., 2003* complexe à mettre en oeuvre

Influence du rapport de volume NP/solution de Med

■ Exemple de l'aciclovir

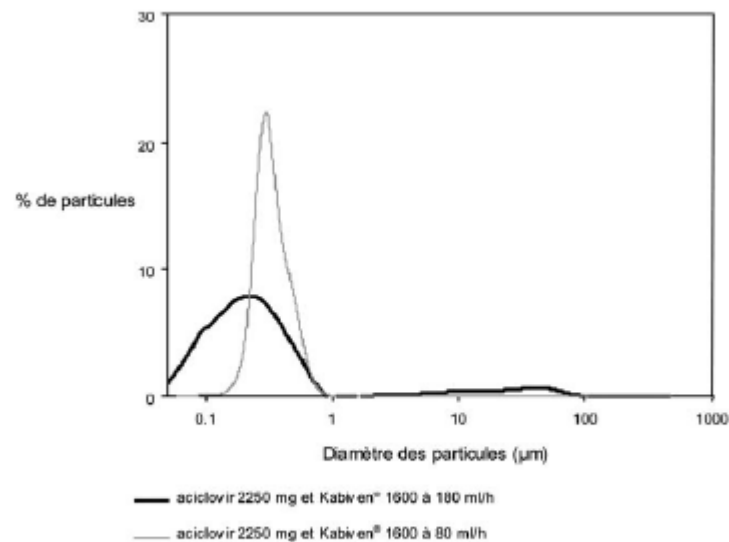


Fig. 3. Répartition granulométrique du mélange aciclovir 2250 mg et Kabiven® 1600 aux débits de perfusion 80 et 180 ml/h.

- Interaction pH de stabilité de la solution aciclovir / pH du mélange de la NP
- Les rapports de volumes influencent la précipitation

Tableau 9

Rapports de volumes entre les mélanges de NP et la solution d'aciclovir en fonction des débits de perfusion

Débit de perfusion de la NP	Débit de la solution d'aciclovir	Rapport - NP/aciclovir (%)
180 ml/h - 3 ml/min	250 ml/h - 4,17 ml/min	40/60
100 ml/h - 1,67 ml/min	250 ml/h - 4,17 ml/min	29/71
80 ml/h - 1,33 ml/min	250 ml/h - 4,17 ml/min	25/75

Conséquence: déterminer les rapports de volume pertinent pour l'analyse

Conditions d'administration des médicaments -anti-infectieux

	Concentration	Véhicule	Posologie	Durée de perfusion
Amikacine	500mg/200ml	NaCl 0.9% -G 5%	15mg/kg/j	60 minutes
Teicoplanine	400mg/200ml	NaCl 0.9% – G 5%	400mg	Perfusion 30minutes
Vancomycine	1g/20ml Diluer dans 100 à 200ml	NaCl 0.9%	2g/j (30mg/kg/j) 500mg à 1g /prise	60 minutes
Metronidazole	0.5% po 100ml	NaCl 0.9%	500mg x3	30-60 minutes
Fluconazole	2mg/ml Poche 200-500ml	Nacl 0.9%	800-100mg/j	Max 10ml/min
Amphotéricine B	50mg/500ml < ou = 0.1mg /ml	G5% uniquement	0.3mg/kg à 0.5mg-1g/kg	Perf lente 2 à 6heures

Détermination de la méthodologie des études

Simulation administration en Y

- Rapport de volume Nutrition Parentérale/Médicament
- Concentrations finales de principes actifs
- Choix des mélanges ternaires standards de nutrition

Rapports de volume et concentrations finales- anti-infectieux

	Rapport de volume NP /médicament débit NP rapide (3ml /min)	C°finale du médicament (mg/ml)	Rapport de volume NP /médicament Débit lent (1.33 ml/min)	C°finale du médicament (mg/ml)
Amikacine	30/70	1.72	15/75	2.08
Amikacine	50/50	1.32	30/70	1.79
Teicoplanine	30/70	1.38	15/75	1.67
Vancomycine	45/55	2.50	25/75	3.34
Metronidazole	50/50	2.63	30/70	3.57
Métronidazole	70/30	1.79	45/55	2.78
Fluconazole	25/75	1.54	15/85	1.77
Amphotéricine B	40/60	0.06	25/75	0.08

Détermination de la méthodologie des études

Simulation administration en Y

- Rapport de volume Nutrition Parentérale/Médicament
- Concentrations finales de principes actifs
- Choix des mélanges ternaires standards de nutrition

Choix de mélanges standard

- Glucose : 60 à 80 g / L
 - AA : 20 à 30 g / L
 - Lipides : 20 à 40 g / L
- Periolimel N4/E /Oliclinomel N4 550/
Périkabiven /
Périnutriflex lipide
- Glucose : 100 à 125 g / L
 - AA : 30 à 50 g / L
 - Lipides : 40 g / L
- Oliclinomel N5 800 /
Structokabiven / Smofkabiven
Mednutriflex lipide
- Glucose : 140 à 160 g / L
 - AA : 40 à 60 g / L
 - Lipides : 40 g / L
- Olimel N7/E N9/E Oliclinomel N7 1000
Reanutriflex lipide

➤ **Evaluer un mélange par catégorie clinique nutritionnelle ?**

Choix de mélanges standard

- Comment prendre en compte les variations qualitatives des mélanges ?
 - ◆ Type d'acides aminés
 - ◆ Types d'émulsion /lipides [soja.. TCM ... structurés....olive.....smof]
 - ◆ Présence de micronutriments (électrolytes -oligoéléments-vitamines]

Influence du pH du mélange

par exemple:

SMOFKABIVEN pH: 5,6

PERINUTRIFLEX lipide pH: 5 à 6

OLIMEL N9/ pH: 6,4

Combiner plusieurs critères par mélange ? :

Une catégorie nutritionnelle + mélange AA +émulsion+électrolytes = un fournisseur

+ajouts oligoéléments + vitamines ?

Choix de mélanges standard proposition de 3 mélanges (3 labos)

- Glucose : 60 à 80 g / L
 - AA : 20 à 30 g / L
 - Lipides : 20 à 40 g / L
- Periolimel N4/E** /Oliclinomel N4 550/
Périkabiven /
Périnutriflex lipide
- Glucose : 100 à 125 g / L
 - AA : 30 à 50 g / L
 - Lipides : 40 g / L
- Oliclinomel N5 800 /
Structokabiven / **Smofkabiven E**
Mednutriflex lipide
- Glucose : 140 à 160 g / L
 - AA : 40 à 60 g / L
 - Lipides : 40 g / L
- Olimel N7/E N9/E Oliclinomel N7 1000
Reanutriflex lipide

➤ par exemple

Détermination de la méthodologie des études

Analyses

- Dosage du médicament
- Recherche de produits de dégradation (dégradation forcée)
- Analyse granulométrique

Méthodes analytiques
séparatives validées

Conditions d'analyses

- Nb d'échantillons par condition minimum n=3
- T° 25°C
- Temps d'analyse
- T=0, t=15min, t=30min, t=1h , t=4h et t=24h

*Propositions Valérie Sautou, CHU Clermont Ferrand-
Groupe de travail SFPC/GERPAC : Méthodologie des
études de stabilité des préparations à l'hôpital*

Pharmacies des hôpitaux susceptibles de prendre en charge le dosage des médicaments

- CHU Caen
- CHU Clermont Ferrand
- CHU Nice
- CHU Poitiers
- CHU Robert Debré
- CHU Saint Etienne
- Hôpitaux Universitaires de Genève

Institutions susceptibles de prendre en charge les Analyses granulométriques

- Université Paris Descartes (laboratoire de pharmacie galénique)
- Hôpitaux Universitaires de Genève

Financement des études ?

- Nombre d'analyses par PA

PA (1 débit perfusion)

→ Mélange NP STD 1

→ Mélange NP STD 2

→ Mélange NP STD 3

Débit NP lent

t=6

n=3

Débit NP rapide

Débit NP lent

Débit NP rapide

Débit NP lent

Débit NP rapide

- 6 conditions x 6 temps x 3 échantillons
= 108 dosages analytiques

Conclusion

- Validation des médicaments et concentrations
- Choix des mélanges nutritifs
- Choix et validation des méthodes analytiques
- Rédaction et validation du protocole d'étude
- Etablir le budget